



Η πολυπλοκότητα στην αντιμετώπιση της υπέρτασης με την ύπαρξη συννοσηροτήτων. Στρατηγικές διαχείρισης στην καθ' ημέρα πράξη

Χρήστος Γ. Σαββόπουλος

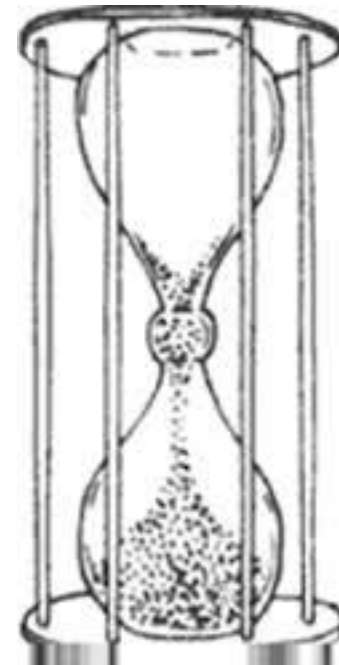
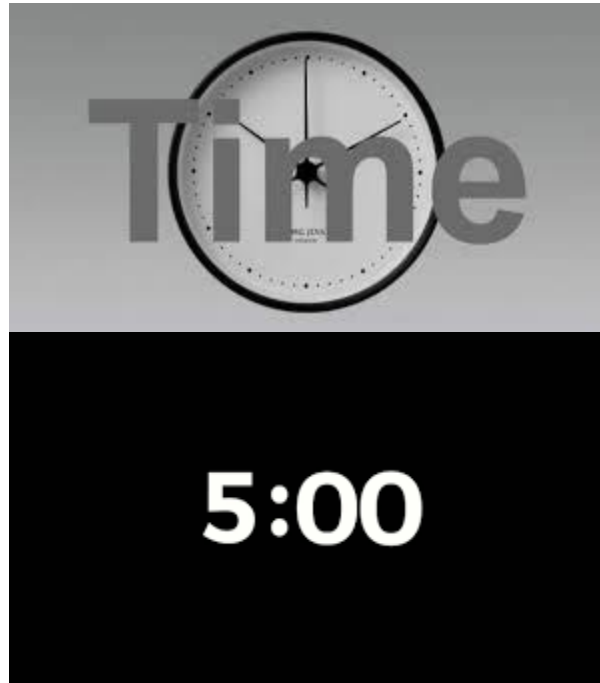
Αναπλ. Καθηγητής Παθολογίας

Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης (Excellence Center), Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης

Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

- Οι παρουσιάσεις στοχεύουν σε εκπαιδευτικούς σκοπούς και μόνο και δεν αντικαθιστούν την ανεξάρτητη επιστημονική κρίση
- Οι τοποθετήσεις ως προς τα δεδομένα και οι απόψεις που εκφράζονται προέρχονται αποκλειστικά από τους ομιλητές ατομικώς
- Είχα επιστημονική συνεργασία ως ομιλητής ή ερευνητής σε κλινικές μελέτες/πρωτόκολλα με τις κάτωθι εταιρείες κατά την τελευταία 5ετία:
Novartis, Menarini, Boehringer Ingelheim, Pfizer, MSD, BIANEX, Mylan, WinMedica, Bayer, Sanofi, Novo, ELPEN, Lilly, Specifar





Το Υπερτασικό τοπίο σήμερα ...

Προβληματισμοί στην αντιμετώπιση της ΑΥ ...

Πόσοι είναι σήμερα οι διαγνωσμένοι υπερτασικοί ?

Πόσοι είναι ρυθμισμένοι ?

Έχει αξιολογηθεί επαρκώς η ρύθμιση της ΑΠ ?

Μακροπρόθεσμη ρύθμιση ?

Σωστή εφαρμογή διεθνών οδηγιών ?

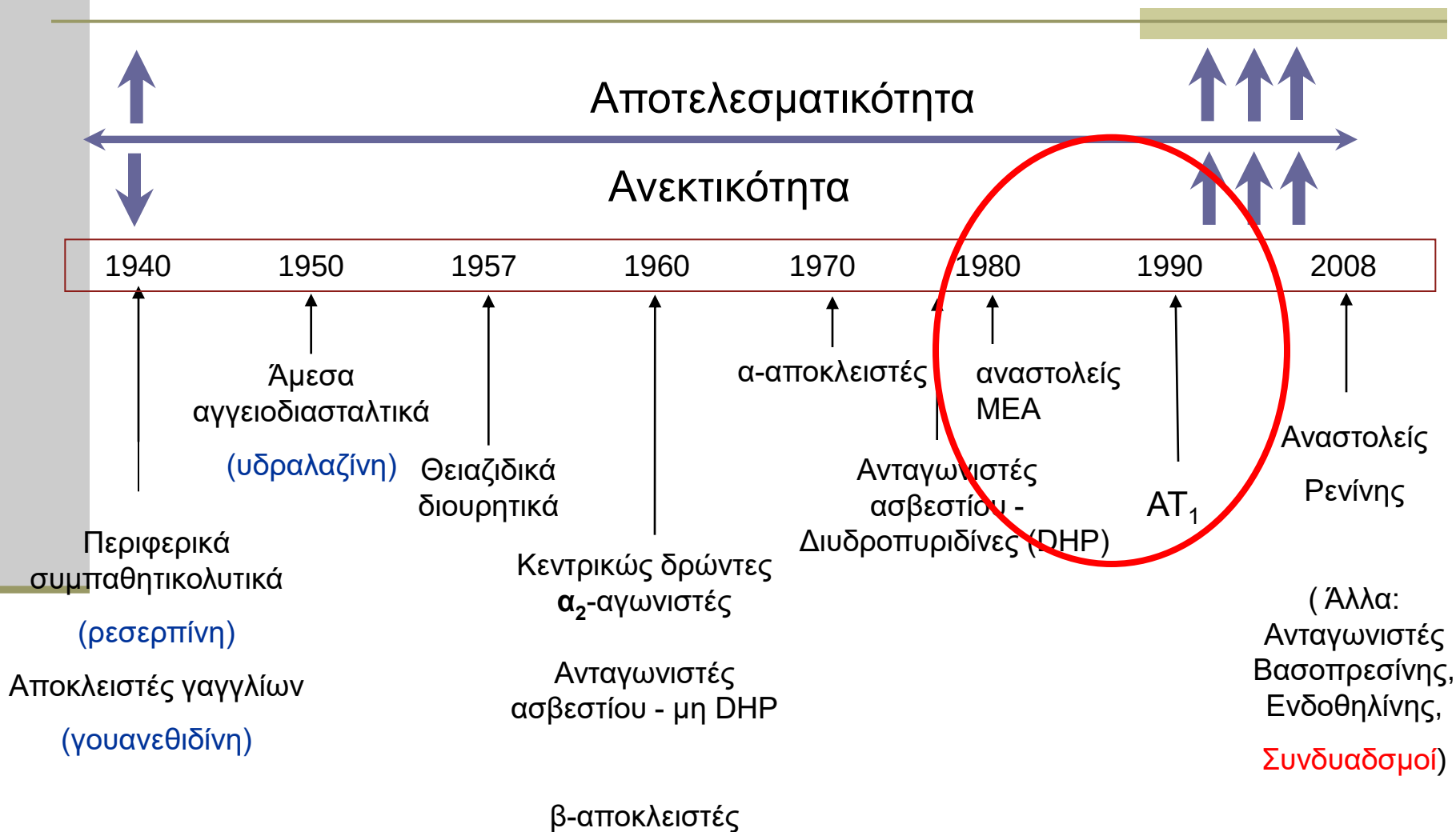
Μονοθεραπεία ή **συνδυασμένη αγωγή** ?

Εξατομικευμένη αντιυπερτασική αγωγή ?

Πρωτότυπα ή γενόσημα στην Υπέρταση κ κόστος αγωγής?



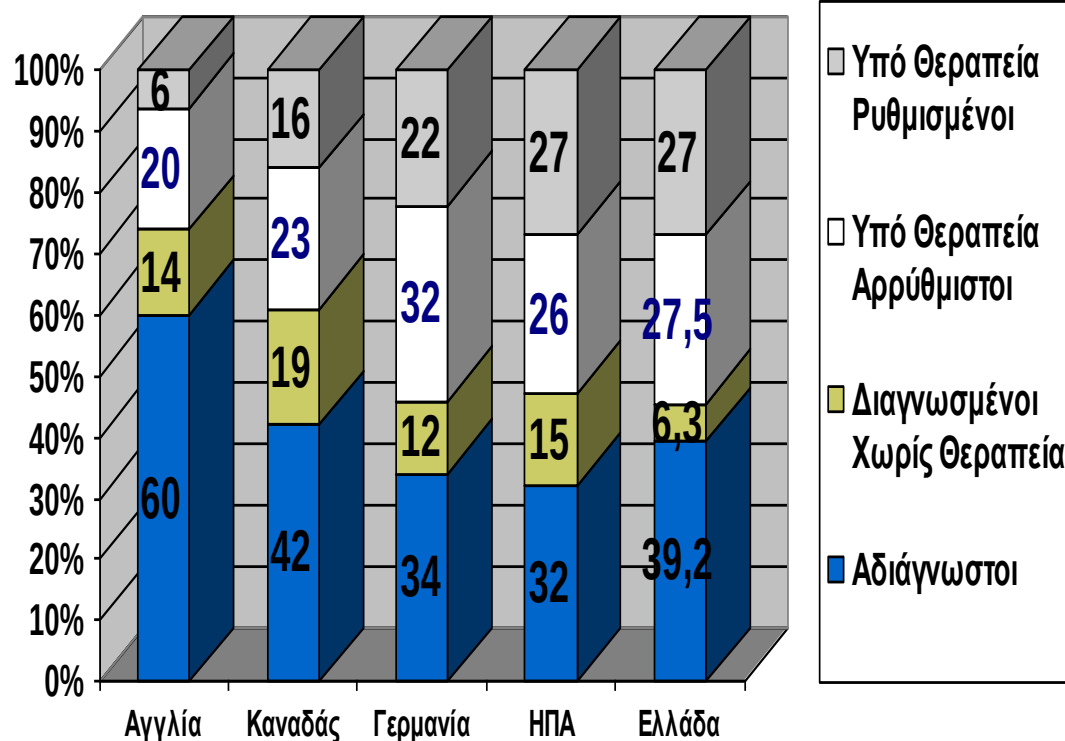
Μη σημαντική μεταβολή των ποσοστών Επίγνωσης, Θεραπείας & Ρύθμισης τα τελευταία 10-15 χρόνια παρά τις προόδους στη θεραπεία



Επίγνωση, Θεραπεία, Ρύθμιση ΑΥ σε Διάφορες Χώρες & στην Ελλάδα

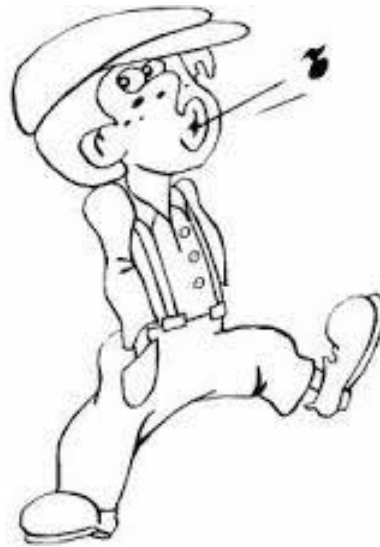
- Τα ποσοστά ελέγχου είναι χαμηλά σε παγκόσμιο επίπεδο ακόμη και στις αναπτυγμένες χώρες όπως οι ΗΠΑ και η Ευρώπη και δεν ξεπερνούν το 30-35%.
- Τα ποσοστά αυτά δεν έχουν μεταβληθεί σημαντικά τα τελευταία 10-15 χρόνια παρά τις προόδους στη θεραπεία.
- Τα αίτια για τον ανεπαρκή έλεγχο είναι πολυπαραγοντικά.

Ποσοστό Υπερτασικών ατόμων



Ο ΑΠΟΛΥΤΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΕΙΝΑΙ ΔΥΣΚΟΛΗ ΥΠΟΘΕΣΗ...!!!





Ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων



Ασυμπτωματική νόσος



Μακροχρόνια θεραπεία



So many antihypertensive drugs...





Εμένα που με βλέπεις έχω ιδεολογία.
Έχω άποψη, δεν είμαι σαν τους άλλους.
Δεν είμαι πρόβατο.

For I am nothing if not critical

William Shakespear

Συνύπαρξη νόσων σε Υπερτασικούς Ασθενείς

♦ Ισχαιμική καρδιοπάθεια (IHD)	20-30%
♦ Συμφορητική καρδ. ανεπάρκεια (CHF)	10-20%
♦ Δυσλιπιδαιμία	25-35%
♦ Σ. Διαβήτης	10-15%
♦ Αρρυθμίες	10-15%
♦ Υπερτροφία της Αρ. Κοιλίας	10-40%
♦ Νεφρική βλάβη	3 - 5%
♦ Άσθμα	5 -10%
♦ Περιφερική αρτηριοπάθεια	10-15%
♦ <i>Χωρίς άλλη νόσο (ανεπίπλεκτη)</i>	<i>30-35%</i>

Στόχοι της Θεραπείας

α) **Ρύθμιση** της ΑΥ στο καλύτερο δυνατό επίπεδο

β) **Άριστη ανοχή** της θεραπείας, βελτίωση της ποιότητας ζωής, ιδιότητες εμφανείς στις νεώτερες κατηγορίες αντιϋπερτασικών (πχ. τους αΜΕΑ και τους αποκλειστές των υποδοχέων της ΑII)

γ) **Προστασία των οργάνων-στόχων**

- Ειδικές κατηγορίες πληθυσμού όπως ηλικιωμένοι με αμιγώς ΣΑΥ, διαβητικοί, με ανθεκτική υπέρταση απαιτούν **ειδική αντιμετώπιση**, όσον αφορά:
- **τα όρια-στόχους**
- **τους θεραπευτικούς χειρισμούς** (π.χ. εξαρχής συνδυασμένη αντιϋπερτασική αγωγή). Κύριος στόχος η μακροχρόνια & **μεγαλύτερη δυνατή ελάττωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου** (κινδύνου εμφάνισης CV συμβάματος εντός 10 ετών).
- **Ελάττωση της ΑΠ αυτής καθ' εαυτής**, αλλά και όλων των συνυπαρχόντων τροποποιήσιμων ΠΚ
- Στους νέους ασθενείς, αν και ο CV κίνδυνος μικρότερος, **η πλημμελής χρόνια αντιμετώπιση της ΑΥ (αρρύθμιστη ΑΥ)** οδηγεί σε μη αναστρέψιμες βλάβες.
- Η ΑΠ πρέπει να ελαττώνεται **<140/90 mmHg**, αλλά και ει δυνατόν **χαμηλότερα εάν γίνεται ανεκτή**

Επιλογές αντι-υπερτασικής θεραπείας

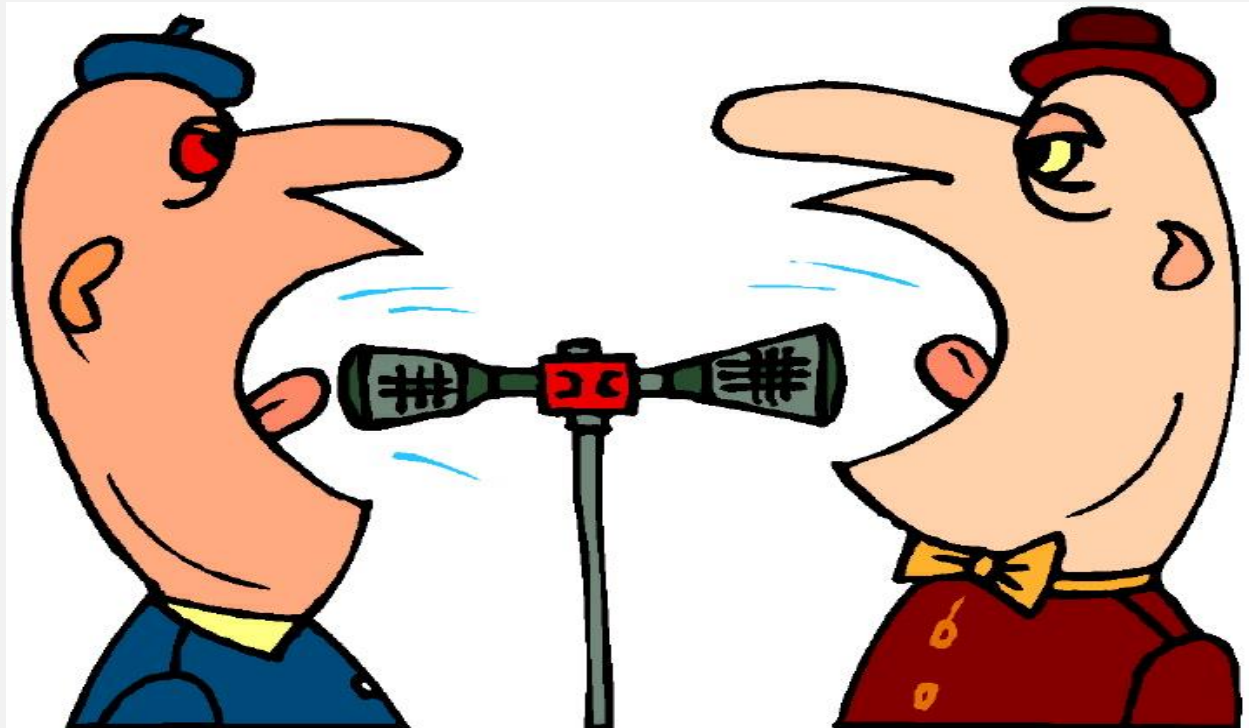
ΕΡ.1: Πότε να δώσω συνδυασμό
αντιυπερτασικών φαρμάκων?

Κλινικό σενάριο	Συστάσεις
Έναρξη και διατήρηση θεραπείας Μονοθεραπεία ή συνδυασμός	• Διουρητικά (θειαζίδες, chlorthalidone, ινδαπαμίδη) • BBs • CCBs • ACE-I • ARBs
Διπλός συνδυασμός σε ασθενείς με:	• Υψηλή ΑΠ (>20mmHg/10 mmHg διαφορά για ΣΑΠ & ΔΑΠ αντίστοιχα, από το όριο στόχο ΑΠ) • Υψηλός κίνδυνος CV
Διπλός συνδυασμός με RAS ανταγωνιστές	Δεν συστήνεται
Διπλός συνδυασμός με συγκεκριμένες δόσεις 2 φαρμάκων σε ένα χάπι ή και τριπλός συνδυασμός	Μπορεί να συστηθεί για την πιθανότητα βελτίωσης της συμμόρφωσης του ασθενούς στη θεραπεία

Όρια ΑΥ (mmHg) ανάλογα με τρόπο μέτρησης ΑΠ

	ΣΑΠ	ΔΑΠ
ΑΠ Ιατρείου	≥ 140	90
24ωρη ΑΠ (Περιπατητική ΑΠ)	≥ 125	80
Μετρήσεις στο σπίτι	≥ 135	85





The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 26, 2015

VOL. 373 NO. 22

A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control

The SPRINT Research Group*

BACKGROUND

The most appropriate targets for systolic blood pressure to reduce cardiovascular morbidity and mortality among persons without diabetes remain uncertain.

METHODS

We randomly assigned 9361 persons with a systolic blood pressure of 130 mm Hg or higher and an increased cardiovascular risk, but without diabetes, to a systolic blood-pressure target of less than 120 mm Hg (intensive treatment) or a target of less than 140 mm Hg (standard treatment). The primary composite outcome was myocardial infarction, other acute coronary syndromes, stroke, heart failure, or death from cardiovascular causes.

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

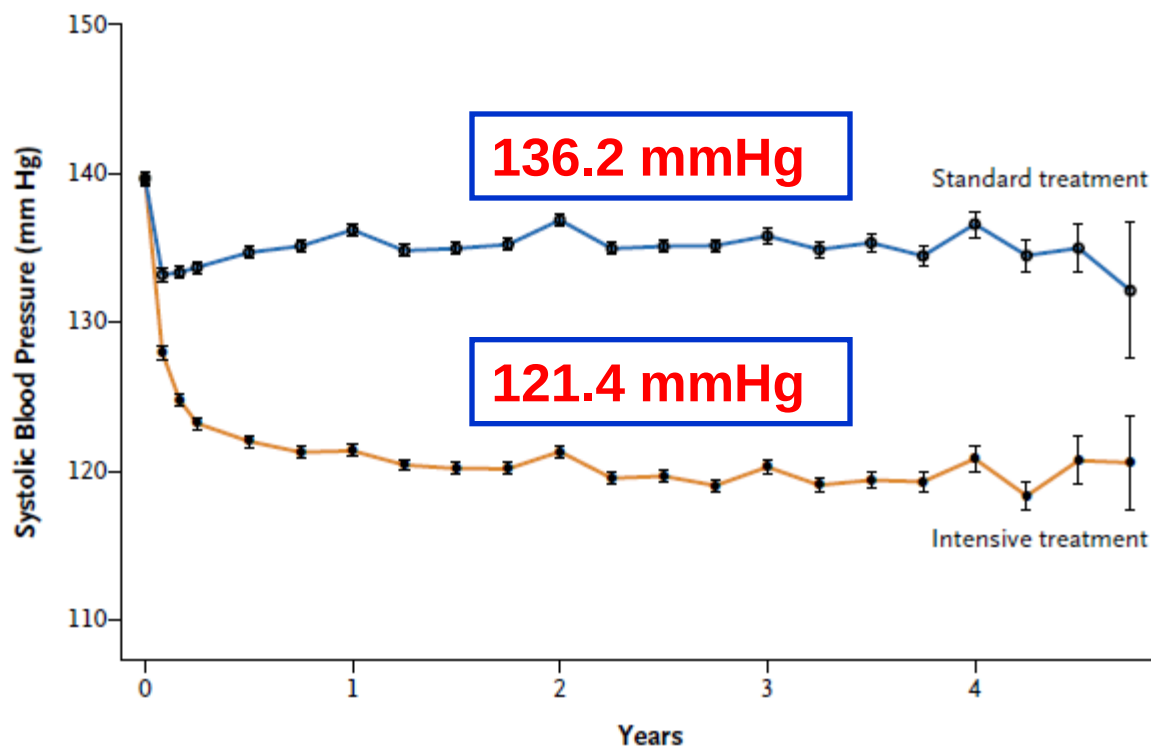
ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 26, 2015

VOL. 373 NO. 22

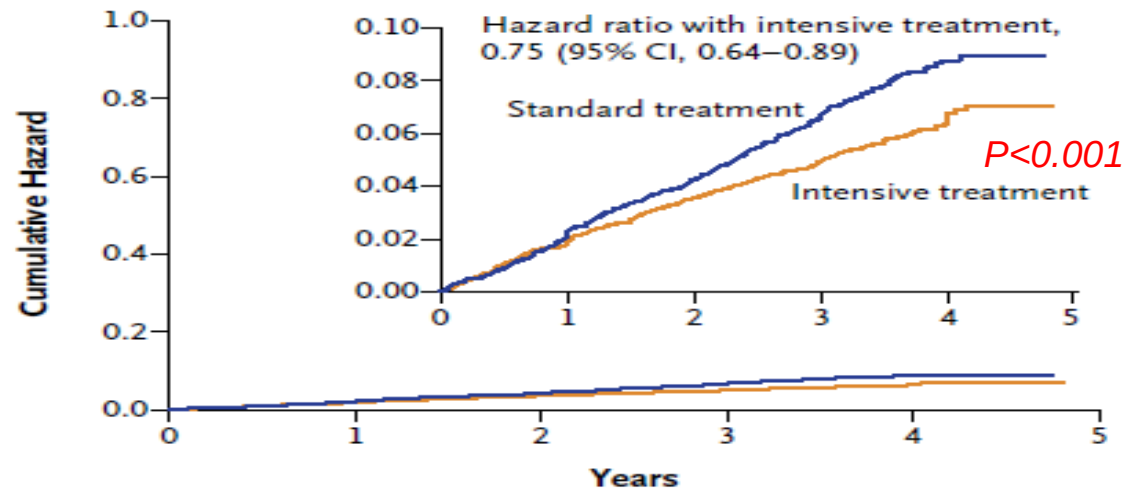
A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control

The SPRINT Research Group*



Systolic Blood Pressure in the Two Treatment Groups over the Course of the Trial

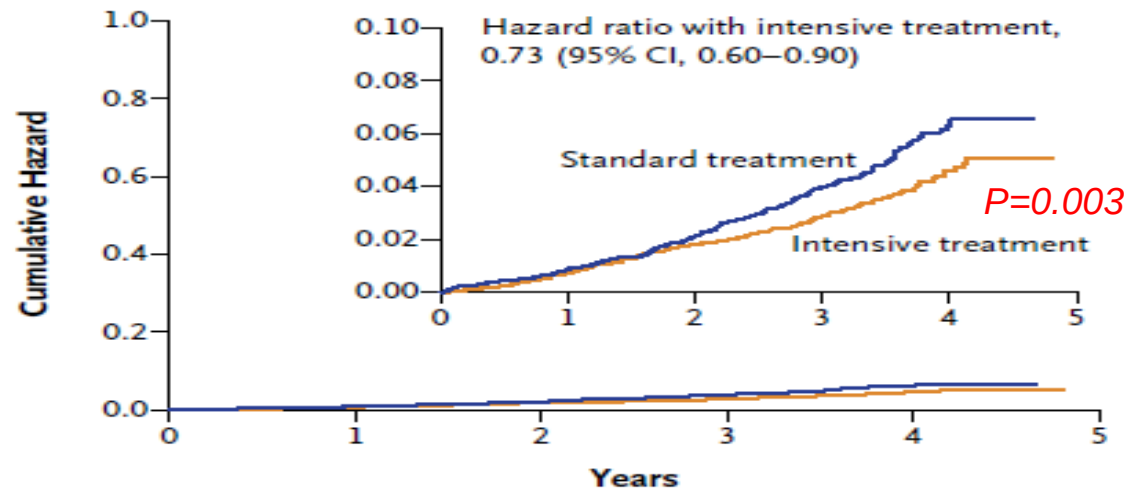
A Primary Outcome



No. at Risk

Standard treatment	4683	4437	4228	2829	721
Intensive treatment	4678	4436	4256	2900	779

B Death from Any Cause



No. at Risk

Standard treatment	4683	4528	4383	2998	789
Intensive treatment	4678	4516	4390	3016	807

Figure 3. Primary Outcome and Death from Any Cause.

Comments on Study- Limitations!!!!

- Patients with diabetes mellitus **or prior stroke** were excluded
- Frail elderly were underrepresented in this trial (28.2%)
- Significantly higher rates of serious adverse events, hypotension, syncope, electrolyte abnormalities and acute kidney injury or failure, but not injurious falls, were observed in the intensive-treatment group
- The fact that the study was open label in a strategy close to usual care with frequent visits may have helped to adjust the antihypertensive treatment if serious side effects occurred and thus minimized the risk of events
- Generalizability of the findings of SPRINT to patients with DM, stroke and to frail

Nat Rev Cardiol. 2017 Sep;14(9):560-566. doi: 10.1038/nrcardio.2017.74. Epub 2017 May 11.

Has the **SPRINT** trial introduced a new blood-pressure goal in hypertension?

Ruiz-Hurtado G¹, Banegas JR², Sarafidis PA³, Volpe M⁴, Williams B⁵, Ruilope LM⁶.

Author information

Abstract

SPRINT is the first randomized, controlled trial showing that a systolic blood-pressure goal of <120 mmHg can be attained with cardiovascular benefits in a select group of patients with hypertension and an elevated cardiovascular risk with different origins. Although the patient population with characteristics like those in **SPRINT** makes up only 20-30% of the total hypertensive population, **SPRINT** is a landmark study that highlights the need to consider lower blood-pressure goals in the treatment of hypertension. Extending this study to include other patient populations and geographical areas is the next step for evaluating the benefits of strict blood-pressure targets and the generalizability of the **SPRINT** results. Importantly, the blood-pressure measurement method used in **SPRINT** differs from previous clinical trials, and raises the issue of whether a more accurate method should be used in clinical trials and if such method is feasible in clinical practice. This Perspectives article provides an analysis of the **SPRINT** data, focusing on patient characteristics, blood-pressure measurement method, and applicability of the **SPRINT** findings for future management guidelines.

office BP recordings without an observer in the room.¹⁴ These guidelines, however, do not mandate the 5-minute period of rest that is specified in SPRINT¹⁴; therefore, the automated office BP recordings are not synonymous with measurements made in SPRINT. Nonetheless, recordings made using an automated device are often much lower than routine measurements,^{15,16} and the agreement limits are wide.¹⁵ These findings are similar to what we reported in this study; however, in contrast to the observation that the automated office BP recording is similar to daytime ambulatory BP,¹⁷ we noted that the research-grade BP was substantially lower than daytime ambulatory BP with wide agreement limits.

SPRINT excluded people with diabetes mellitus. The ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)

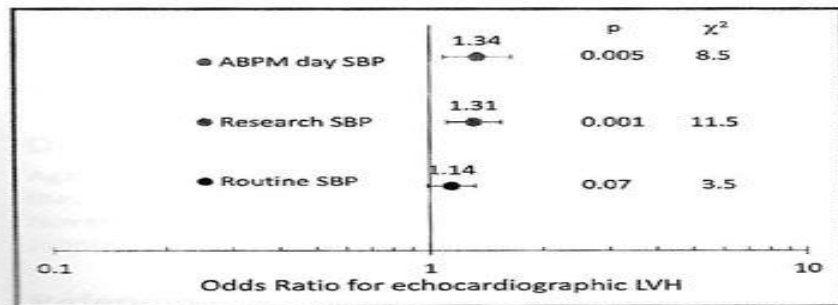


Figure 2. Relationship of odds ratio for echocardiographic left ventricular hypertrophy (LVH) and systolic blood pressure (SBP) measured using 3 different methods. Odds ratios and their 95% CIs are plotted together with the chi-square and *P* values. As measured by the likelihood ratio test, the strength of the relationship between SBP and LVH was stronger for daytime ambulatory BP (ABPM) than routine SBP and LVH (*P*=0.032). The strength of the relationship of LVH and research-grade SBP was stronger than that with routine SBP (*P*=0.005). The strength of the relationship of LVH and daytime ambulatory SBP was similar to that with research-grade SBP (*P*=0.052).

study randomized patients with diabetes mellitus who were hypertensive to the same systolic BP targets as those used in SPRINT.¹⁸ The sample size of ACCORD was less than half that of SPRINT, and a factorial design included interventions to test lipid lowering with fenofibrate and intensive or standard glucose lowering. The hazard ratio for the primary end point was 0.89, favoring intensive BP lowering. Furthermore, there was 48% reduction in relative risk for stroke. Although the ACCORD study used the same automated device as SPRINT (Omron HEM 907) and measured BP in triplicate at each visit, it is less clear whether ACCORD required and enforced a mandatory period of 5 minutes of rest and whether the readings were observed or unobserved (supplementary appendix 2 of Cushman et al¹⁸). The overall results of the ACCORD trial for intensive BP lowering, providing little additional benefit for cardiovascular end points, could be partly related to the coinfections of lipid and glucose lowering, which may have diluted the results of aggressive BP lowering. It is possible, however, that the BP measurement methodology could be operative.

SPRINT excluded people with stroke. Patients with recent lacunar strokes were randomized to intensive (target systolic BP <130 mm Hg) or standard (target systolic BP <140 mm Hg) groups and followed for an average of 3.7 years in the SPS3 (Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes) study.¹⁹ The more intensive treatment reduced the rate of recurrent stroke by 19% (*P*=0.08) and the rate of intracerebral hemorrhage by 63% (*P*=0.03). In this study, the Colin 8800C electronic device was used (Colin Medical Instruments) to measure BP in triplicate after 15 minutes of sitting quietly in a seated position; BP was measured at 2-minute intervals in the right arm (unless the left arm had 10-mm Hg higher systolic BP).²⁰ These BP recordings were obtained with an observer in the room. Whether the study mandated and enforced 15 minutes of quiet rest prior to cuff inflation is not clear. Aside from the smaller difference in BP targets in SPS3 compared with SPRINT, the measurement technique may have made a difference in outcomes.

be lower; the fact that they were higher may suggest that we may have underestimated the height of overestimation. Furthermore, our study was limited to patients with chronic kidney disease.

Taken together, these findings suggest that if the SPRINT findings were to be translated to clinic practice, the first step would be to measure the clinic BP as was done in the trial. Without these research-grade measurements, the likelihood of harm (or lack of benefit) may be real.

10. Echo necr
11. O'Bri meas Socie Blooc
12. O'Bri deter 1991
13. Bland two r
14. Leung Clout Tob Selby TW, I

Hypertension Guidelines





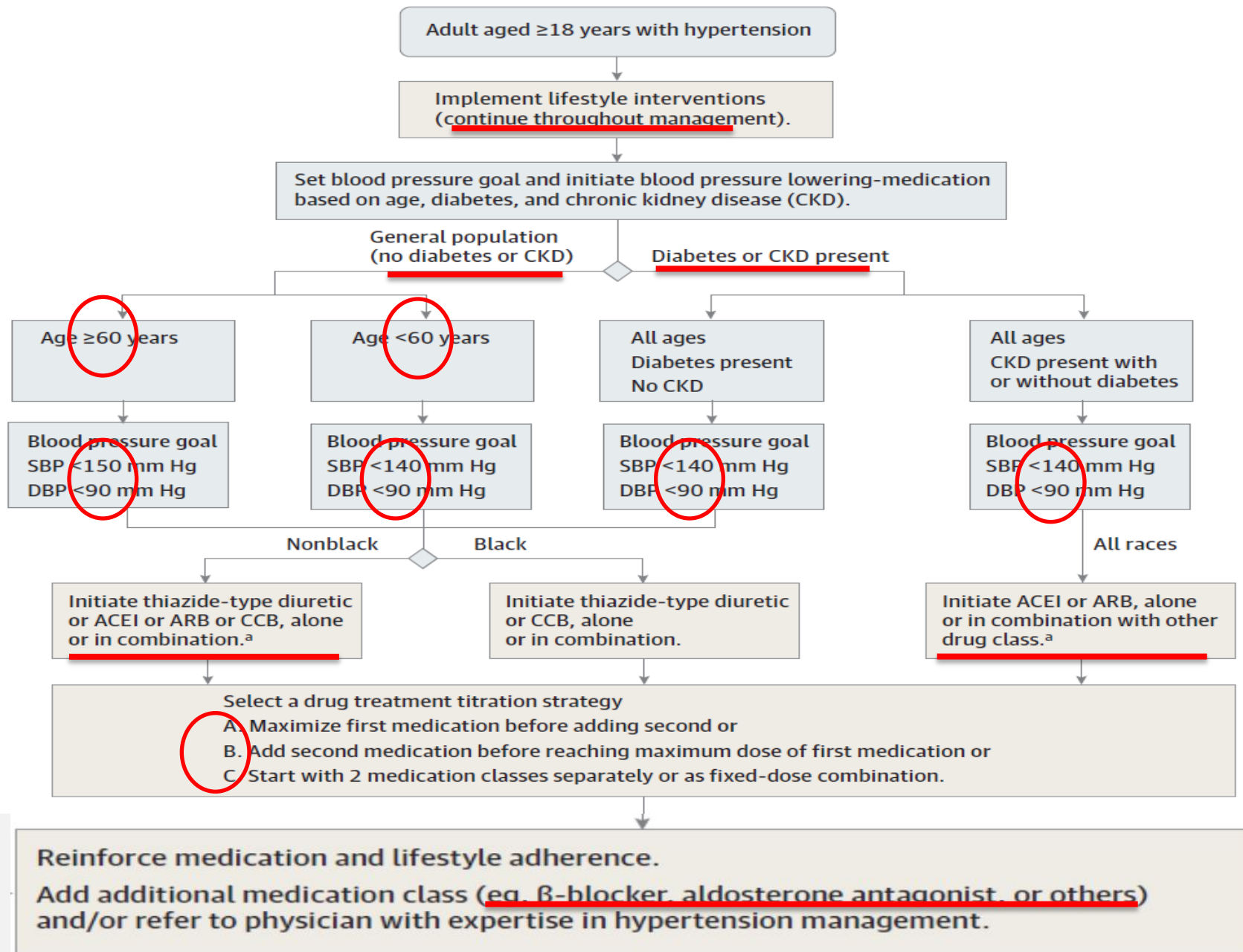
Στόχοι της θεραπείας

- Η ΑΠ πρέπει να ελαττώνεται $<140/90$ mmHg, αλλά και ει δυνατόν χαμηλότερα εάν γίνεται ανεκτή ($<120/80$).
- Τα επίπεδα-στόχος της ΑΠ πρέπει να είναι $<130/80$ mmHg σε ασθενείς υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου με:
 - Σακχαρώδη διαβήτη
 - Στεφανιαία νόσο, έμφραγμα του μυοκαρδίου
 - Καρδιακή ανεπάρκεια
 - Εγκεφαλικό επεισόδιο
 - Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας
 - Πρωτεϊνουρία ($<125/75$ όταν $>1\text{gr}/24\omega\text{ρο}$)

Recommendations

ΣΑΠ στόχος για τη πλειοψηφία • Ασθενείς με ΣΔ • Παλαιό ΑΕΕ ή Π.Ι.Ε • Διαβητική ή μη ΧΝΝ (<130 mmHg σε έκδηλη πρωτεϊνουρία)	<140 mmHg
ΣΑΠ στόχος για ηλικιωμένους (με αρχική ΣΑΠ ≥ 160 mmHg)	140-150 mmHg
ΣΑΠ στόχος για fit ηλικιωμένους <80 χρονών	<140 mmHg
ΔΑΠ στόχος για τη πλειοψηφία	<90 mmHg
ΔΑΠ στόχος για ασθενείς με ΣΔ	<85 mmHg

2014 Guideline for Management of High Blood Pressure, JNC-8



ESC/ESH

Έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής ανάλογα με τις τιμές ΑΠ, αλλά & **τον συνολικό CV κίνδυνο**

	Φυσιολογική ΣΑΠ 120-129 ή ΔΑΠ 80-84	Υψηλή Φυσιολ/κή ΣΑΠ 130-139 ή ΔΑΠ 85-89	Στάδιο 1 ΣΑΠ 140-159 ή ΔΑΠ 90-99	Στάδιο 2 ΣΑΠ 160-179 ή ΔΑΠ 100-109	Στάδιο 3 ΣΑΠ ≥180 ή ΔΑΠ ≥110
Κανένας Παράγοντας Κινδύνου	Καμία παρέμβαση	Καμία παρέμβαση	αλλαγή τρόπου ζωής για αρκετούς μήνες & κατόπιν έναρξη φαρμακευτικής αγωγής (εάν απαραίτητο)	αλλαγή τρόπου ζωής για αρκετές εβδομάδες & κατόπιν έναρξη φαρμακευτικής αγωγής (εάν απαραίτητο)	Άμεση έναρξη φαρμακευτικής αγωγής & αλλαγή τρόπου ζωής
1-2 Παράγοντες Κινδύνου	αλλαγή τρόπου ζωής	αλλαγή τρόπου ζωής	αλλαγή τρόπου ζωής για αρκετές εβδομάδες & κατόπιν έναρξη φαρμακευτικής αγωγής (εάν απαραίτητο)	αλλαγή τρόπου ζωής για αρκετές εβδομάδες & κατόπιν έναρξη φαρμακευτικής αγωγής (εάν απαραίτητο)	Άμεση έναρξη φαρμακευτικής αγωγής & αλλαγή τρόπου ζωής
3 ≤ Παράγοντες Κινδύνου, ΜΣ, ή υποκλινική ΒΟΣ	αλλαγή τρόπου ζωής	Αλλαγή τρόπου ζωής & πιθανώς φαρμακευτική αγωγή	Έναρξη φαρμακευτικής αγωγής & αλλαγή τρόπου ζωής	Έναρξη φαρμακευτικής αγωγής & αλλαγή τρόπου ζωής	Άμεση έναρξη φαρμακευτικής αγωγής & αλλαγή τρόπου ζωής
Σακχ. Διαβήτης	αλλαγή τρόπου ζωής	Αλλαγή τρόπου ζωής & φαρμακευτική αγωγή			
Εγκατεστημένη ΚΑ ή ΝΦ νόσος	Άμεση έναρξη φαρμακευτικής αγωγής & αλλαγή τρόπου ζωής	Άμεση έναρξη φαρμακευτικής αγωγής & αλλαγή τρόπου ζωής	Άμεση έναρξη φαρμακευτικής αγωγής & αλλαγή τρόπου ζωής	Άμεση έναρξη φαρμακευτικής αγωγής & αλλαγή τρόπου ζωής	Άμεση έναρξη φαρμακευτικής αγωγής & αλλαγή τρόπου ζωής

Μελέτη Steno -2

- Επιθετική συνδυασμένη αντιμετώπιση **παραγόντων κινδύνου** σε ασθενείς με ΣΔ-II:

- γλυκαιμικός έλεγχος
- **ρύθμιση ΑΠ**
- διακοπή καπνίσματος
- μείωση ΒΣ
- αλλαγή διαιτητικών συνηθειών
- άσκηση

vs

της ομάδας συνήθους αγωγής



53% κινδύνου καρδιαγγειακών επιπλοκών
& έως 63% μικροαγγειακών επιπλοκών

- Στην μελέτη UKPDS (1998), όσο & στην μελέτη Steno-2 (1999), παρατηρήθηκε και ένα **μετα-παραεμβατικό όφελος στις μικρο- & μακροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ-2** & για >10 χρόνια παρακολούθηση μετά την επιθετική θεραπεία **(φαινόμενο κληροδοτούμενης επίδρασης).**



Ανεξάρτητα από το φάρμακο που θα επιλεγεί, η μονοθεραπεία επιτυγχάνει τη ρύθμιση της ΑΠ σε ποσοστό μόνο των ασθενών

Μονοθεραπεία

- ♦ Επιτυγχάνει μείωση κατά ~ 4 - 8% των τιμών της ΑΠ

π.χ. 160/95 mmHg Αναμ.διαφορά 9/6 mmHg → 151 / 89 mmHg

- ♦ Ικανοποιητική ρύθμιση μόνο σε 50% των υπερτασικών

Συνδυασμένη θεραπεία με 2 φάρμακα

- ♦ Επιτυγχάνει μείωση κατά ~ 8 -15% των τιμών ΑΠ

π.χ. 160/95 mmHg Αναμ.διαφορά 17/10 mmHg → 143 / 85 mmHg

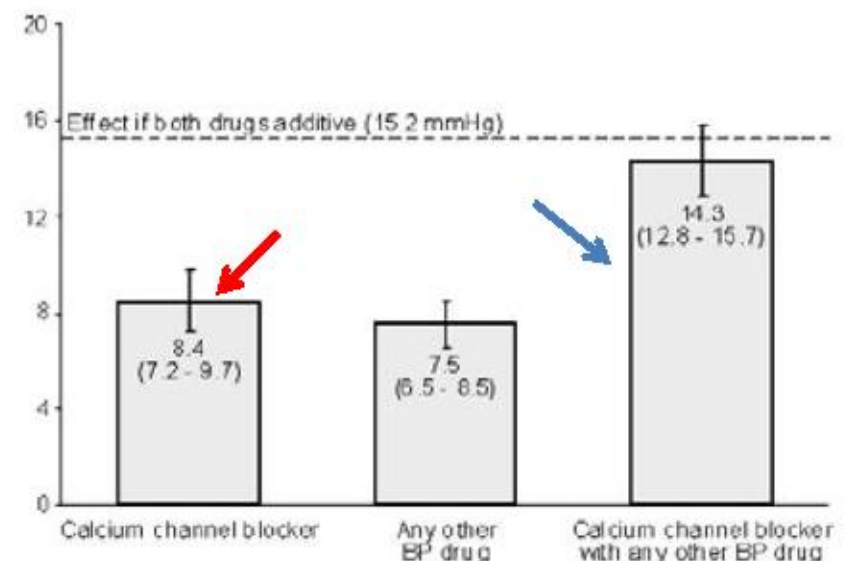
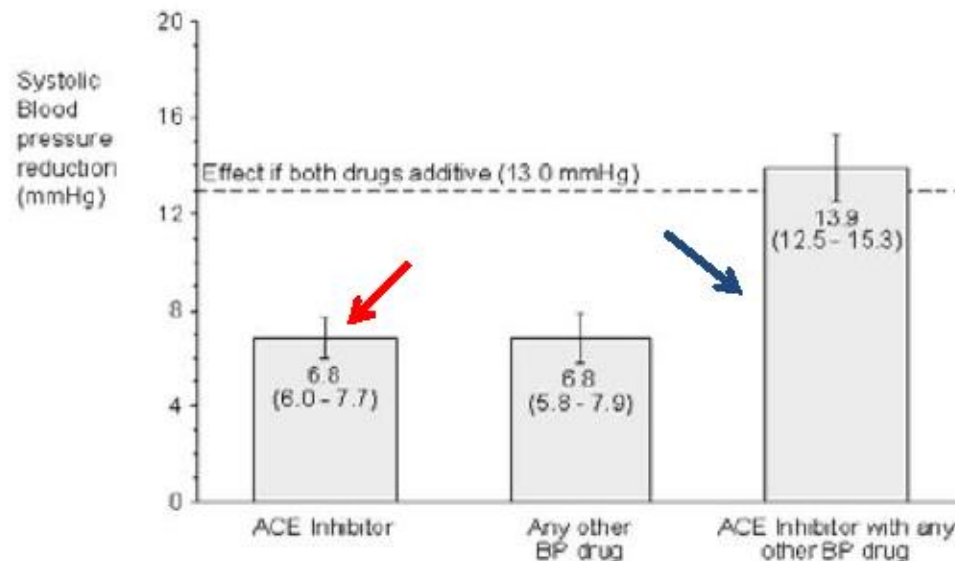
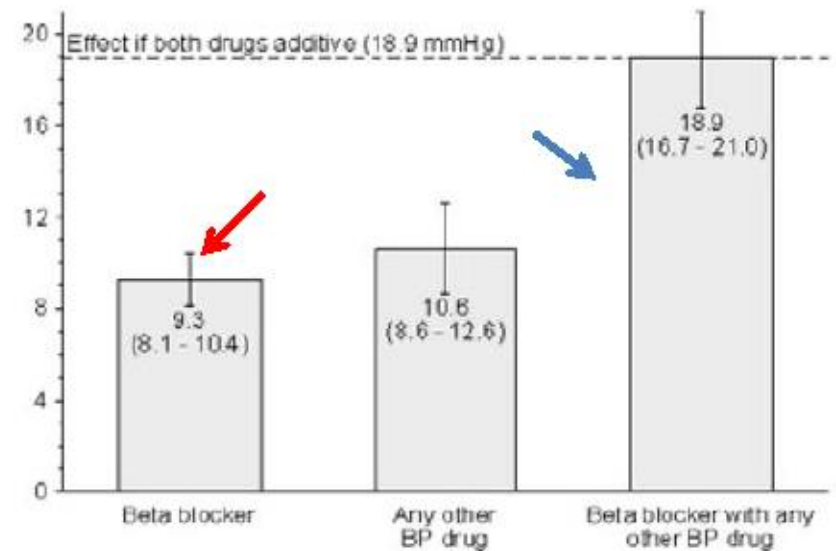
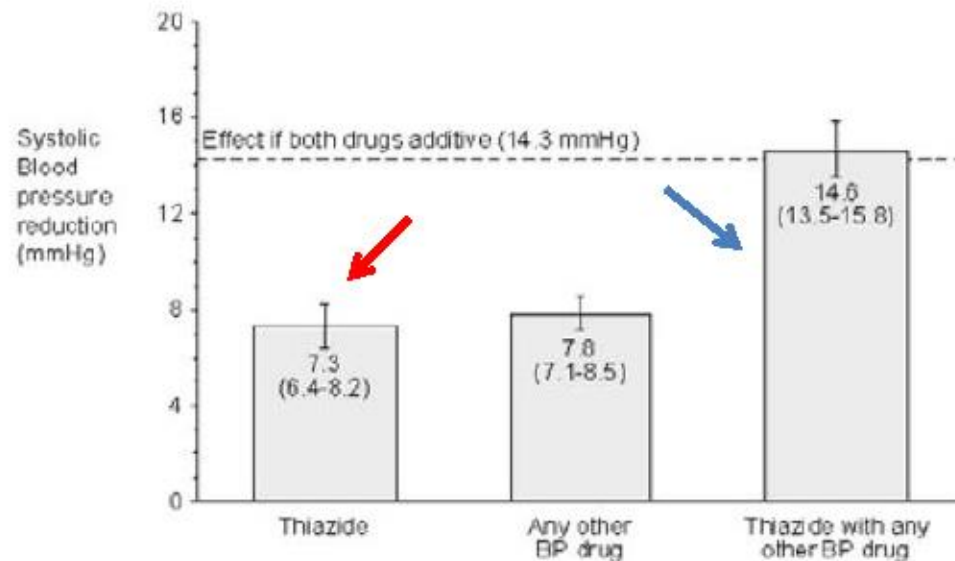
- ♦ Ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ σε ποσοστό ~ 70%

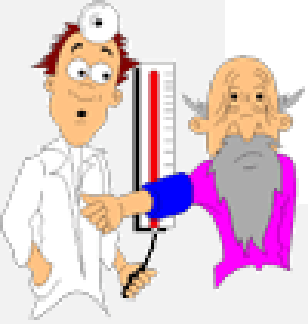
Μέση Μείωση της ΣΑΠ στο 24ωρο

Πτώση ΑΠ (mmHg)

Κατηγορία	Half standard dose	Standard dose	Twice standard dose
Θεαζιδικά διουρητικά	7.4	8.8	10.3
β-Αποκλειστές	7.4	9.2	11.1
αΜΕΑ	6.9	8.5	10.0
ΑΤ1	7.8	10.3	12.3
Ανταγωνιστές Ca	5.9	8.8	11.7
Όλες οι κατηγορίες: Μέση τιμή	7.1	9.1	10.9

Placebo corrected SBP response to monotherapy (↖) and dual therapy (↗) meta analysis of 42 trials





Ανθεκτική Υπέρταση (ιδιοπαθής, κυρίως σε άτομα με ΣΔ)



- ανεπαρκής αγωγή
- ελαττωμένη συμμόρφωση στην αγωγή, πολυφαρμακία
- μοριακοί μηχανισμοί ενεχόμενοι στην παθογένεια της ΑΥ στον ΣΔ
- μεγάλη ηλικία
- παχυσαρκία, υπνική άπνοια
- κατακράτηση υγρών (ογκοεξαρτώμενη ΑΥ, ΔΝ, ανεπαρκής δόση διουρητικών, λανθάνων υπεραλδοστερονισμός)
- ρενινοεξαρτώμενος μηχανισμός (ΔΝ, μη διαγνωσθείσα νεφραγγειακή ΑΥ)
- σε περιπτώσεις που δεν ελέγχεται η ΑΠ, έλεγχος για δευτεροπαθή ΑΥ

EPIDEMIOLOGIC CHARACTERISTICS OF HYPERTENSION IN THE CIVILIANS OF KOSOVO AFTER THE WAR

Markoglou N.Ch.¹, Hatzitolios A.I.², Savopoulos Ch.G.², Ziakas A.G.², Koutsopoulos D.¹, Metallidis S.²

¹ 34th Greek Medical Battalion, Greek Force of Kosovo

² 1st Medical Propedeutic Department, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA Hospital, Thessaloniki, Greece

SUMMARY

34th Greek regimen, which was part of the NATO forces, provided medical services to the civilians of Kosovo. We studied epidemiologic data in the population of Kosovo regarding hypertension in order to determine the prevalence and characteristics of hypertension. 830 patients (281 – 33.86% male, 62±26 yrs and 549 – 66.14% female, 49±28 yrs) were examined for different diseases. We identified 254 (30.6%) patients with hypertension (188 female and 66 male). According to the international criteria used for the classification of the severity of hypertension, more than half of the patients (51.2%) had severe hypertension, 31.5% modest and 17.3% mild. Statistically significant relation between the severity of hypertension and age or sex was not found out. Increased BMI as well as the presence of proteinuria and rheumatic diseases were significantly related to the severity of the hypertension while the coexistent heart disease, diabetes mellitus and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) wasn't. The use of non-steroid anti-inflammatory agents (NSAIDs) was related to the severity of hypertension with a borderline significance. 31.4% of the patients were on treatment with NSAIDs and/or cortisone because of rheumatic disease or obstructive pulmonary disease. Overfunction of the sympathetic system was present in 62.99%. The mean heart rate was greater in women (84/min) than in men (72/min). 28.35% of the patients had secondary hypertension, including the patients on a drug that can elevate the blood pressure and patients with increased activity of the sympathetic nervous system. So, 8.6% of the patients had usual causes of secondary hypertension and 19.6% hypertension secondary related to the use of NSAIDs or cortisone, or due to the increased activity of the sympathetic nervous system. Antihypertensive treatment was started in 248 patients, i.e. in all of them except the ones already on treatment having their blood pressure well controlled. For antihypertensive treatment β -blockers or central adrenergic inhibitors either as monotherapy or in combination with other agents were used most frequently combined with diuretics and Ca antagonists and ACE inhibitors. In conclusion the diagnosis and treatment of hypertension in the population of Kosovo during the post war period had certain particularities.

Key words: epidemiology, Kosovo, hypertension, sympathetic nervous system, non-steroid anti-inflammatory drugs, steroids

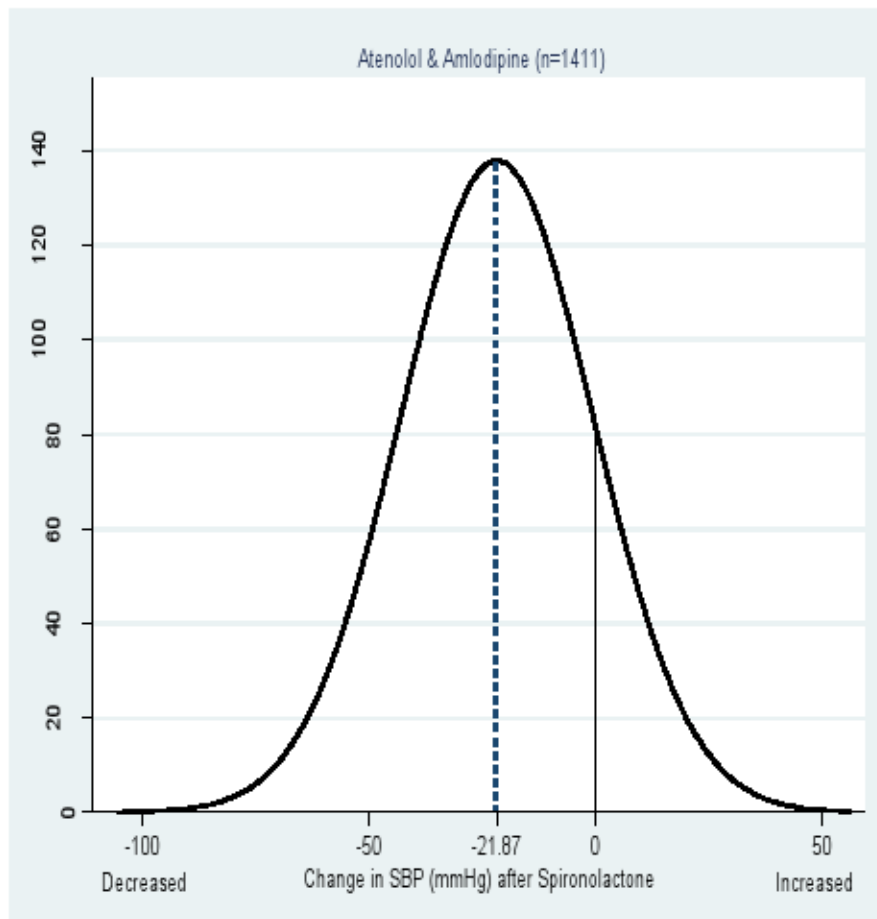
Address for correspondence: A. Hatzitolios, AHEPA Hospital, Stilponos Kyriakidi 1, PC 546 36 Thessaloniki, Greece. E-mail: aee@med.auth.gr.

ΑΝΤΙ-ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΑΓΩΓΗ σε ασθενείς με ανθεκτική ΑΥ

Συστάσεις	Αντίθετες συστάσεις
Απομάκρυνση των φαρμάκων της αντιυπερτασικής αγωγής με καθόλου ή μικρή δράση	
Σκεφτείτε την χρήση αναστολέων αλδοστερόνης, αμιλορίδης, και του alpha-1-blocker δοξαζοσίνη	• Αν δεν υπάρχουν αντενδείξεις
Επεμβατική προσέγγιση: renal denervation and baroreceptor stimulation may be considered	• Αν η θεραπεία είναι αναποτελεσματική
<i>Χωρίς δεδομένα για την μακροχρόνια αποτελεσματικότητα των μεθόδων, πρέπει να γίνονται μόνο από έμπειρους κλινικούς γιατρούς. Διάγνωση και follow-up πρέπει να περιορίζονται σε ειδικά υπερτασικά κέντρα</i>	
Επεμβατική προσέγγιση μόνο για πραγματικά υπερτασικούς ασθενείς	• Κλινική ΣΑΠ$\geq$160 mmHg ή ΔΑΠ$\geq$110 mmHg με ΑΠ επιβεβαιωμένη με 24ωρη καταγραφή της (ABPM)

Κατανομή μεταβολών ΣΑΠ μετά χορήγηση σπιρονολακτόνης vs νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης σε ανθεκτική ΑΥ

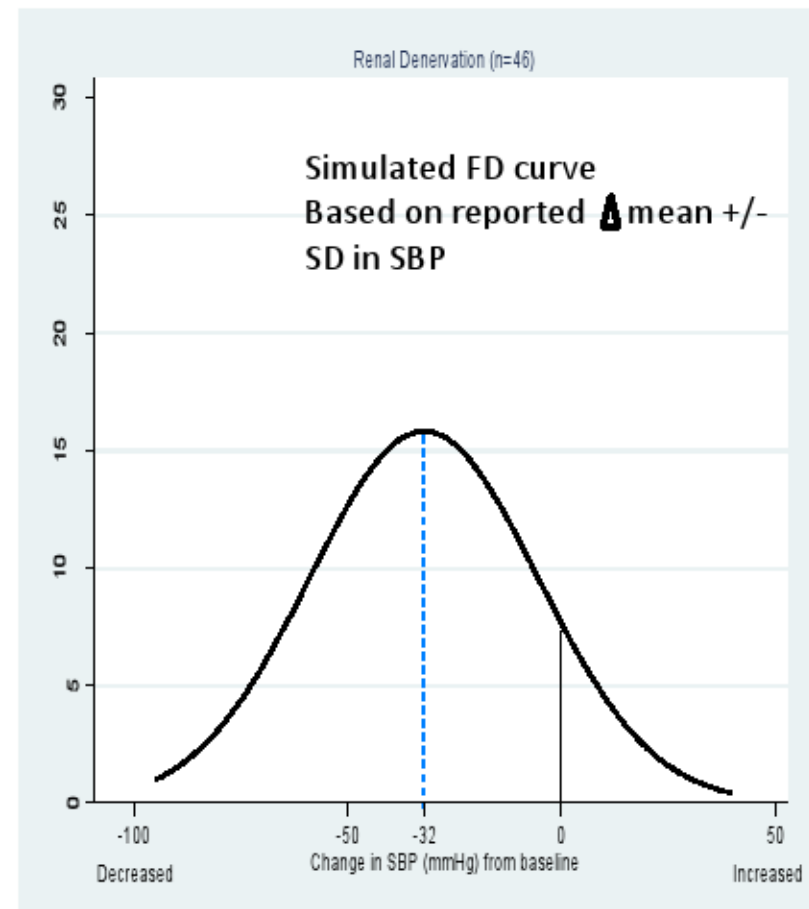
ASCOT



Mean Δ SBP: -21.87 $\pm$ 21.27 mmHg

Chapman et al. Hypertension. 2007 ;49:839-45.

The Symplicity HTN 2 Trial



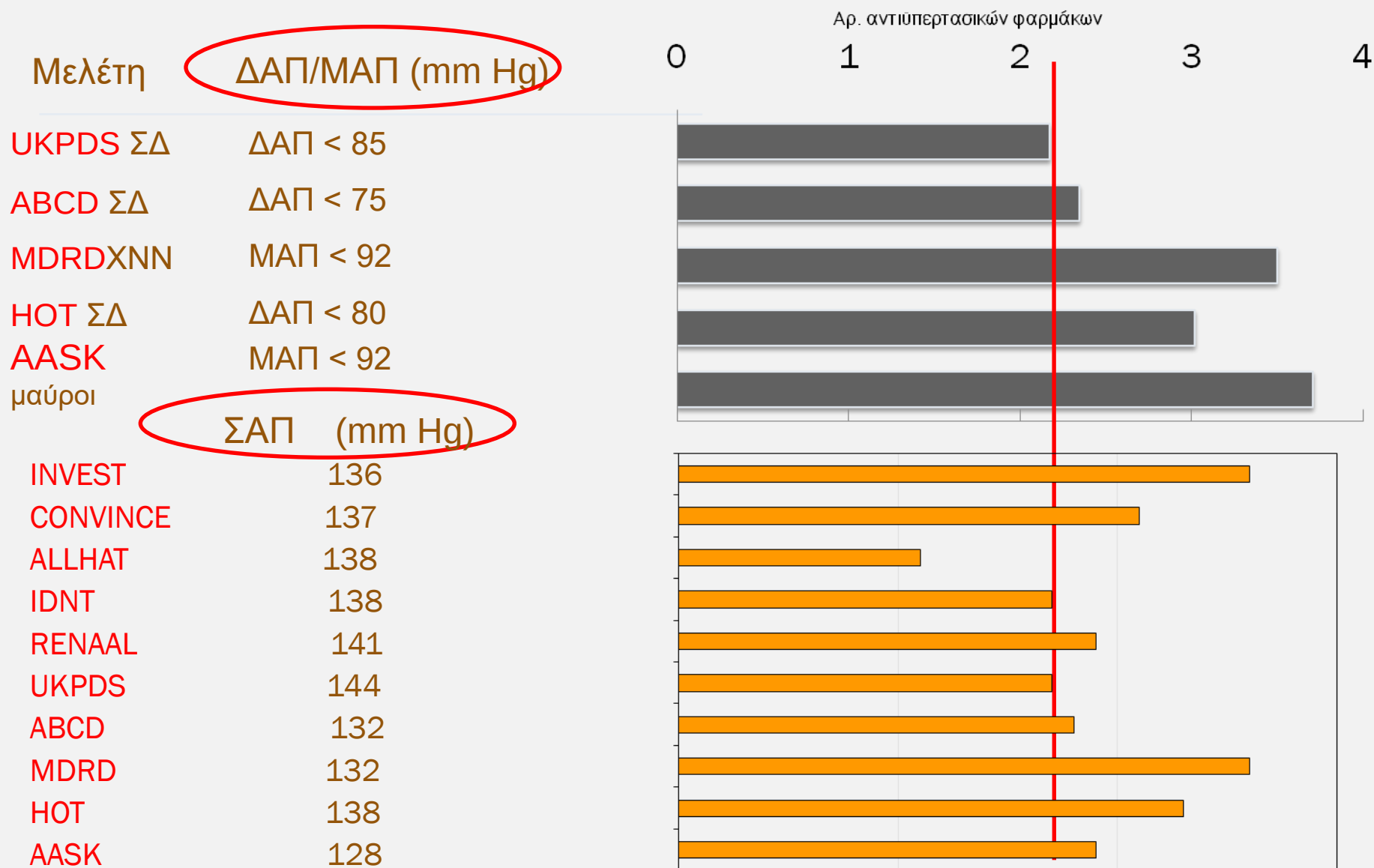
Mean Δ SBP: -32 $\pm$ 23 mmHg

Symplicity HTN-2 Investigators. Lancet 2010; 376:1903-09



ΣΕ ΠΟΛΛΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ Ο ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ

ΤΡΙΩΝ Η & ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΓΙΑ ΝΑ ΕΠΙΤΕΥΧΘΕΙ Ο ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΠ
(ΙΔΙΩΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ, ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΙ, ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΣ, ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΙ, ΑΛΑΤΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟΙ)





Μονοθεραπεία vs συνδυασμένης θεραπείας

ΕΡ.2: Σε τι πλεονεκτεί η χορήγηση εξαρχής συνδυαστικής αγωγής?

- Σε ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, στην δευτερογενή πρόληψη & όταν η ΑΠ υπερβαίνει κατά 20/10 mmHg την ΑΠ στόχο η αντιυπερτασική θεραπεία θα πρέπει να είναι εξαρχής **επιθετικότερη**, συνήθως με συνδυασμό φαρμάκων, διότι έχει αποδειχθεί ότι η όσο το δυνατόν **γρηγορότερη** ρύθμιση της ΑΠ προσφέρει **μακροπρόθεσμα μεγαλύτερο όφελος** στην προστασία από **καρδιαγγειακά συμβάματα**
- Σε ασθενείς με ανεπίπλεκτη ΑΥ και ιδίως στους ηλικιωμένους, η αντιυπερτασική θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει **με ένα φάρμακο & να αυξάνεται βαθμιαία** (σταδιακή ↓ ΑΠ, καλύτερα ανεκτή χωρίς ορθοστατικά φαινόμενα, ζάλη, σύγχυση, αδυναμία)
- Σε ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη, σταδιακή ελάττωση της ΑΠ για την αποφυγή μείωσης της εγκεφαλικής αιμάτωσης λόγω μετατόπισης της αυτορρύθμισης της εγκεφαλικής κυκλοφορίας σε υψηλότερα επίπεδα ΑΠ



Πλεονεκτήματα – Στρατηγική συνδυασμένης θεραπείας

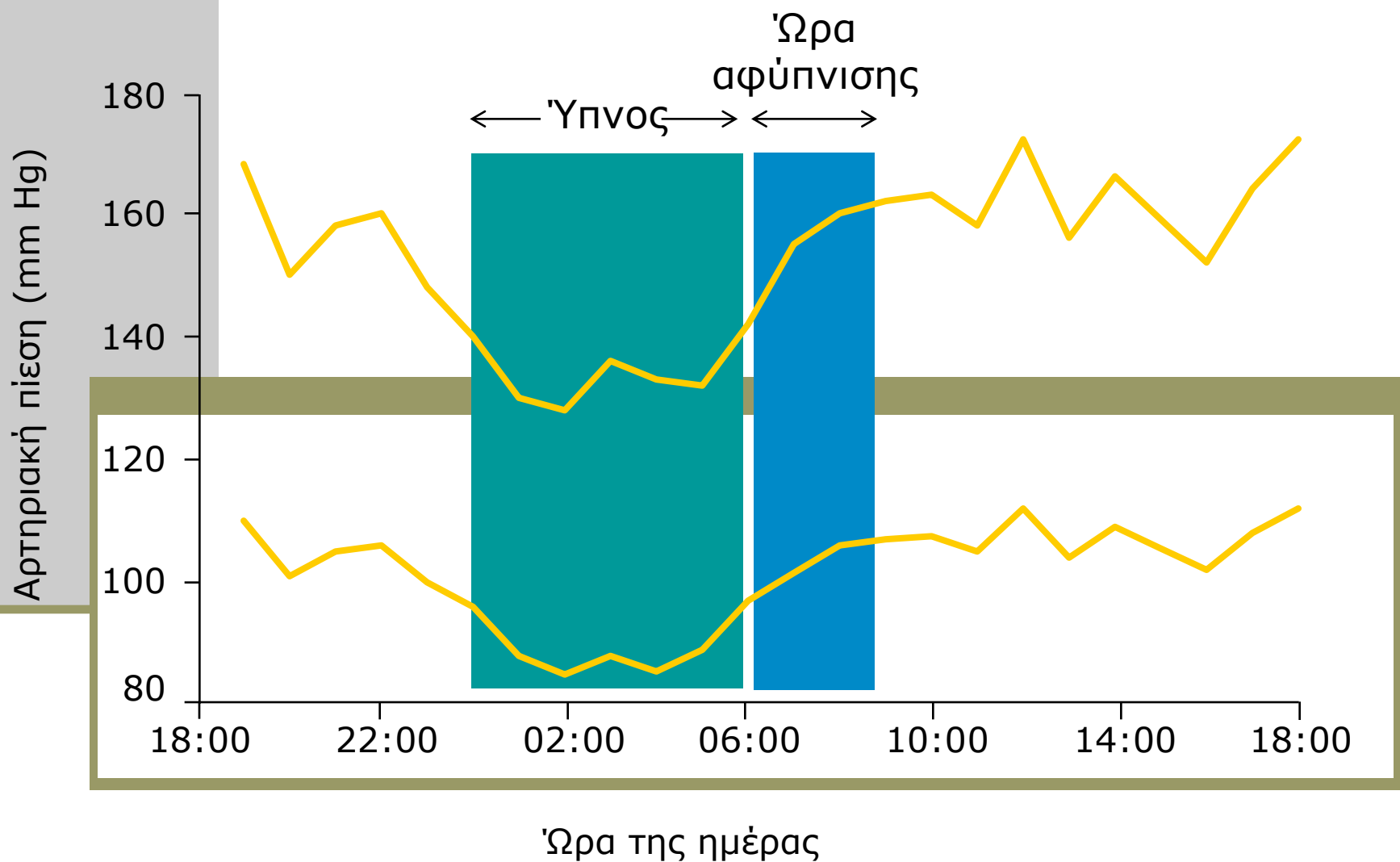
- Συγχορήγηση αντιϋπερτασικών, λόγω **συνέργειας μηχανισμών δράσεως**, ελαττώνει την ΑΠ σε **μεγαλύτερο βαθμό** απ' ότι το κάθε φάρμακο μόνο του, ενώ αυξάνεται και το ποσοστό της 24ωρης ρύθμισης.
- Η συγχορήγηση επιτρέπει τη **χρήση μικρότερων δόσεων** με **αποτέλεσμα μείωση των επιμέρους ανεπιθύμητων ενεργειών**.
- Ο σταθερός συνδυασμός δύο ή τριών φαρμάκων **απλοποιεί το δοσολογικό σχήμα** και ευνοεί τη **συμμόρφωση** του ασθενή.
- Όπως και σε μονοθεραπεία, ορισμένα φάρμακα υπερτερούν έναντι άλλων ως μέρος ενός δόκιμου συνδυασμού **ανάλογα με τις συνοδές κλινικές καταστάσεις**.

Κατηγορία αντιϋπερτασικού ανάλογα με τη συνοδό πάθηση – Ενδείξεις/Αντενδείξεις ESH/ESC 2013

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ Κατηγορία	ΒΕΒΑΙΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ	ΠΙΘΑΝΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ	ΒΕΒΑΙΕΣ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ	ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ
Διουρητικά	Καρδ.ανεπάρκεια, Ηλικιωμένοι, ΣΑΠ Νεφρική ανεπάρκεια (Lasix) Μετά OEM (ανταγωνιστής αλδοστερόνης) Μαύροι ασθενείς	Σ. Διαβήτης ΑΕΕ	Ουρική αρθρίτιδα Ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υπερ-υποκαλιαιμία)	Δυσλιπιδαιμία, Δυσανεξία στη γλυκόζη Νέοι σεξουαλικά ενεργοί άνδρες Κύηση (θειαζιδικά)
Β-αποκλειστές	Στηθάγχη Μετά από OEM Ταχυαρρυθμίες- κολπική μαρμαρυγή	Καρδ.ανεπάρκεια (μικρές δόσεις) Κύηση	Άσθμα και ΧΑΠ Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 2-3 ^{ου} βαθ.	Δυσλιπιδαιμία Διαταραχή ανοχής γλυκόζης Περιφερική αρτηριοπάθεια Αθλητές & δραστήριοι ασθενείς, σεξουαλικά ενεργοί άνδρες
α-MEA / AT ₁	Καρδ.ανεπάρκεια Δυσλειτουργία- υπερτροφία της Αρ.Κοιλίας, ΣΔ, Μεταβολικό σύνδρομο, Μετά από OEM Διαβ.νεφροπάθεια τύπου I (α-MEA) & τύπου II (AT ₁) Μη διαβητική Νεφροπάθεια, Λευκωματουρία Ασυμπτωματική αρτηριοσκλήρωση	Κολπική μαρμαρυγή	Κύηση Υπερκαλιαιμία Αμφοτερ.στένωση νεφρικής αρτηρίας Αγγειοοίδημα	
Ανταγ.Ασβεστίου	Στηθάγχη, Ηλικιωμένοι ΣΑΠ, Αθηρωμάτωση καρωτίδων Υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες, Λευκωματουρία (βεραπαμίλη-διλτιαζέμη)	Περιφερική αρτηριοπάθεια Κύηση, Μεταβολικό σύνδρομο	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 2-3 ^{ου} βαθ. (Βεραπαμίλη-Διλτιαζέμη)	Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια Ταχυαρρυθμίες (διϋδροπυριδίνες)
α-Αποκλειστές	Υπερτροφία προσάτη	Δυσλιπιδαιμία Δυσαν.γλυκόζης		Ορθοστατική υπόταση Καρδιακή ανεπάρκεια;

Η απότομη πρωινή αύξηση της ΑΠ

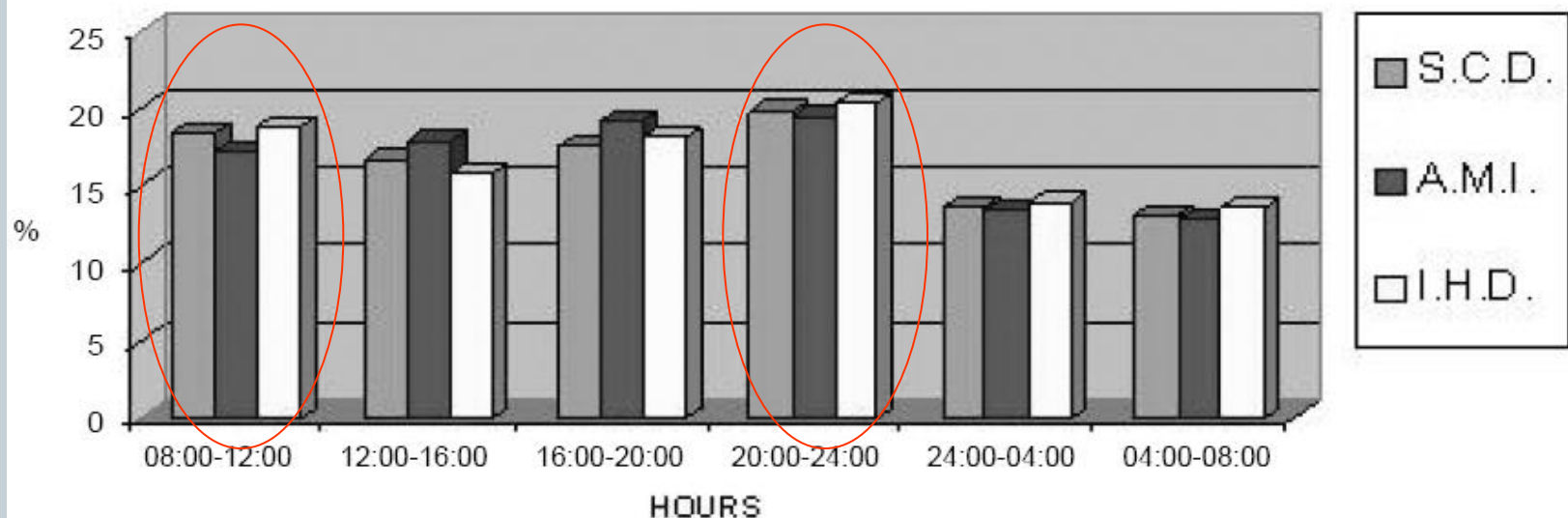
24ωρο προφίλ ΑΠ



Circadian Rhythm in Sudden Cardiac Death: A Retrospective Study of 2,665 Cases

Christos Savopoulos, MD, PhD,* Antonios Ziakas, MD, PhD,*
Apostolos Hatzitolios, MD, PhD,* Chrysanthi Delivoria, MD,*
Andreas Kounanis, MD,* Stefanos Mylonas, MD,* Mathaios Tsougas, MD, PhD,†
and Dimitrios Psaroulis, MD, PhD,† *Thessaloniki, Greece*

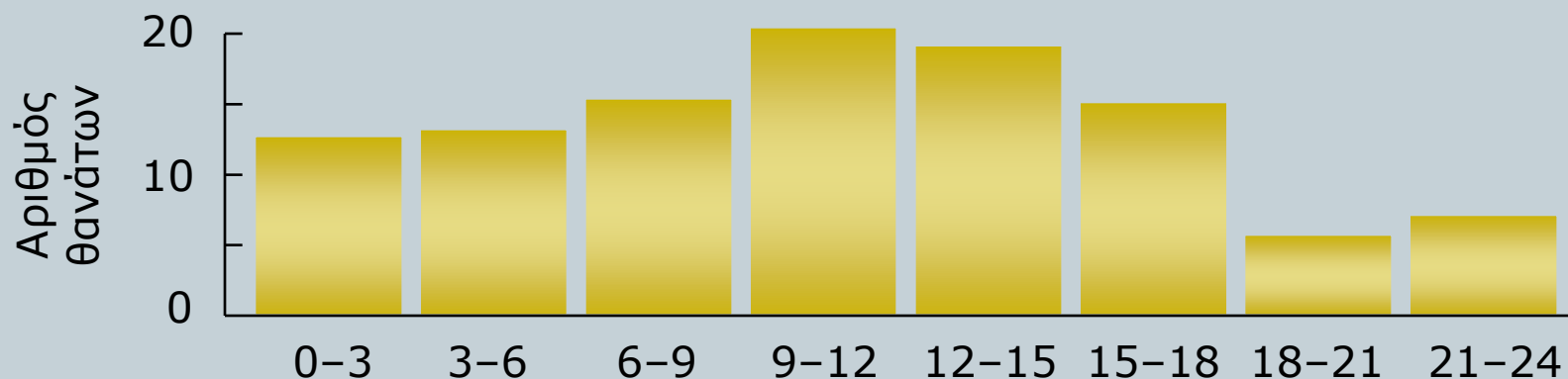
Several studies have reported a circadian variation in sudden cardiac death. The aim of this study was to determine whether in northern Greece sudden cardiac death shows a circadian rhythm and/or a weekly and seasonal distribution. We studied 2,665 sudden deaths due to coronary heart disease from 13,832 sudden deaths that merited autopsy; 1,429 (53.6%) of them were due to acute myocardial infarction (AMI) and 1,236 (46.4%) to chronic ischemic heart disease (IHD). The time of death was determined on the basis of autopsy results and witness interviews. There was a circadian rhythm of sudden cardiac death ($p < 0.010$), with a low incidence during the hours 04.00–08.00 (13.1%) and an increased incidence during 20.00–24.00 (19.8%) ($p < 0.05$). Women did not show the same significant circadian variation. Time of occurrence of sudden cardiac death attributed either to AMI or to IHD showed a similar 24-hour distribution (lowest incidence during 04.00–08.00 hours, 12.8% and 13.5%, respectively, and higher during 20.00–24.00, 19.5% and 20.3%, respectively). Weekday distribution of sudden cardiac death showed a significant statistical variation ($p < 0.005$) with the highest frequency on Monday (21.1%) and the lowest on Sunday (7.5%). The same distribution was observed in men, whereas in women the lower frequency was also on Sunday but the higher was on Tuesday. Sudden cardiac death was evenly distributed over the months of the year, with the highest incidence in summer (27.3%) and the lowest in autumn (22%). Sudden cardiac death shows a circadian rhythm and a significant variation during the week.



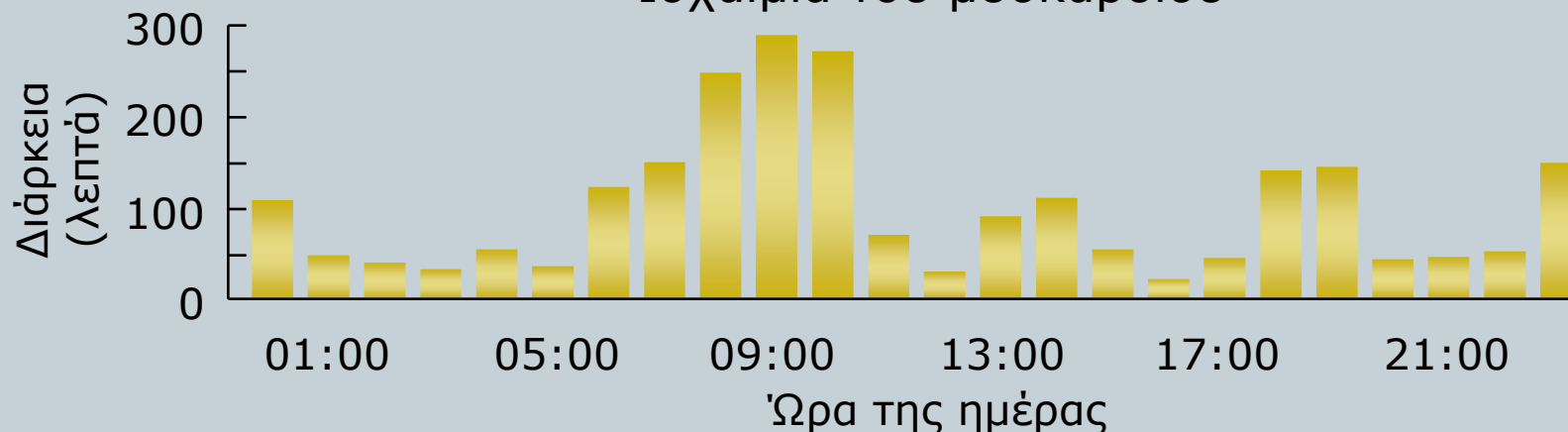
Η απότομη πρωινή αύξηση της αρτηριακής πίεσης Αυξημένος κίνδυνος αιφνίδιου καρδιακού θανάτου και ισχαιμίας

Αναδρομική ανάλυση 94 περιστατικών αιφνίδιου καρδιακού θανάτου

Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος

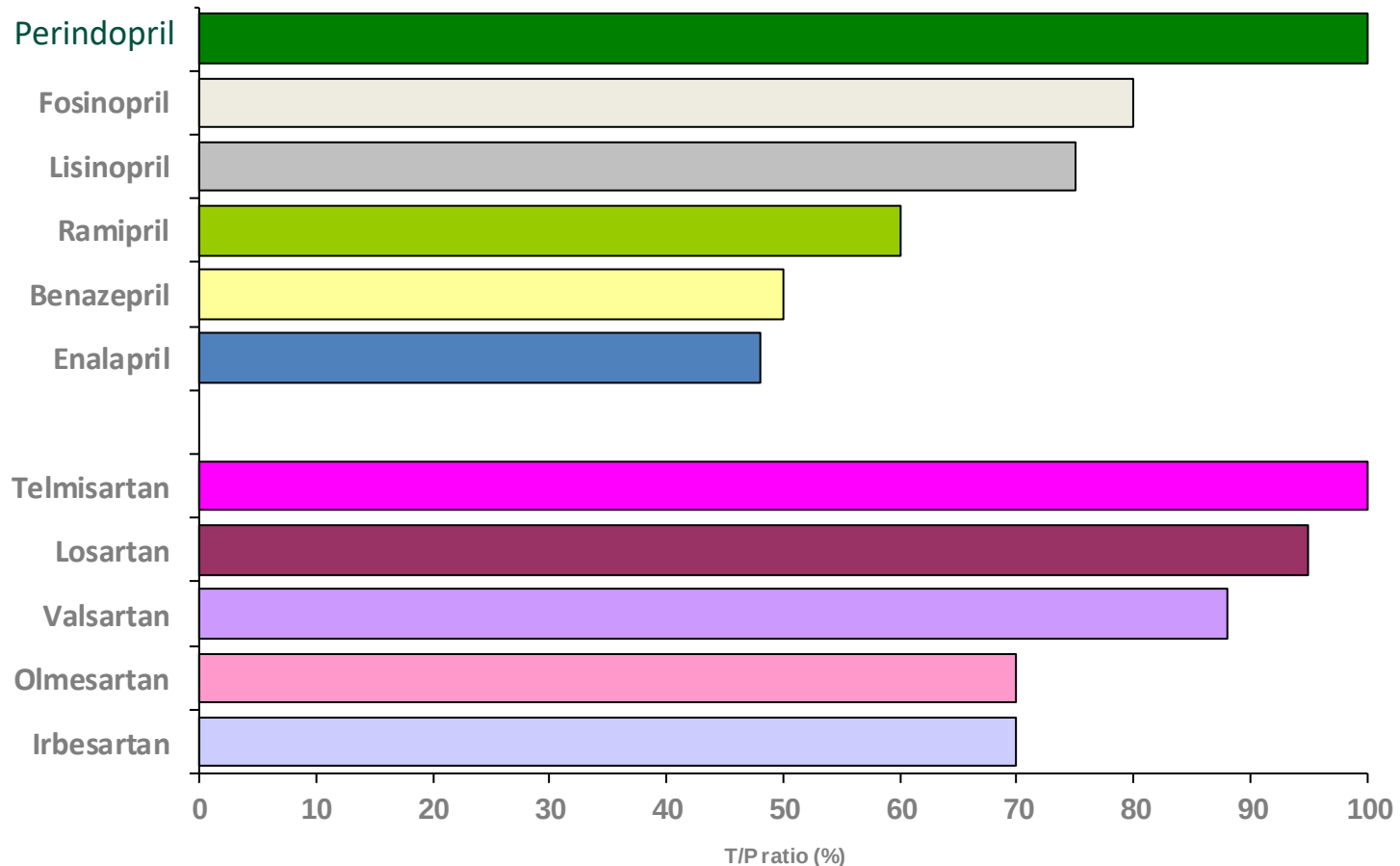


Ισχαιμία του μυοκαρδίου



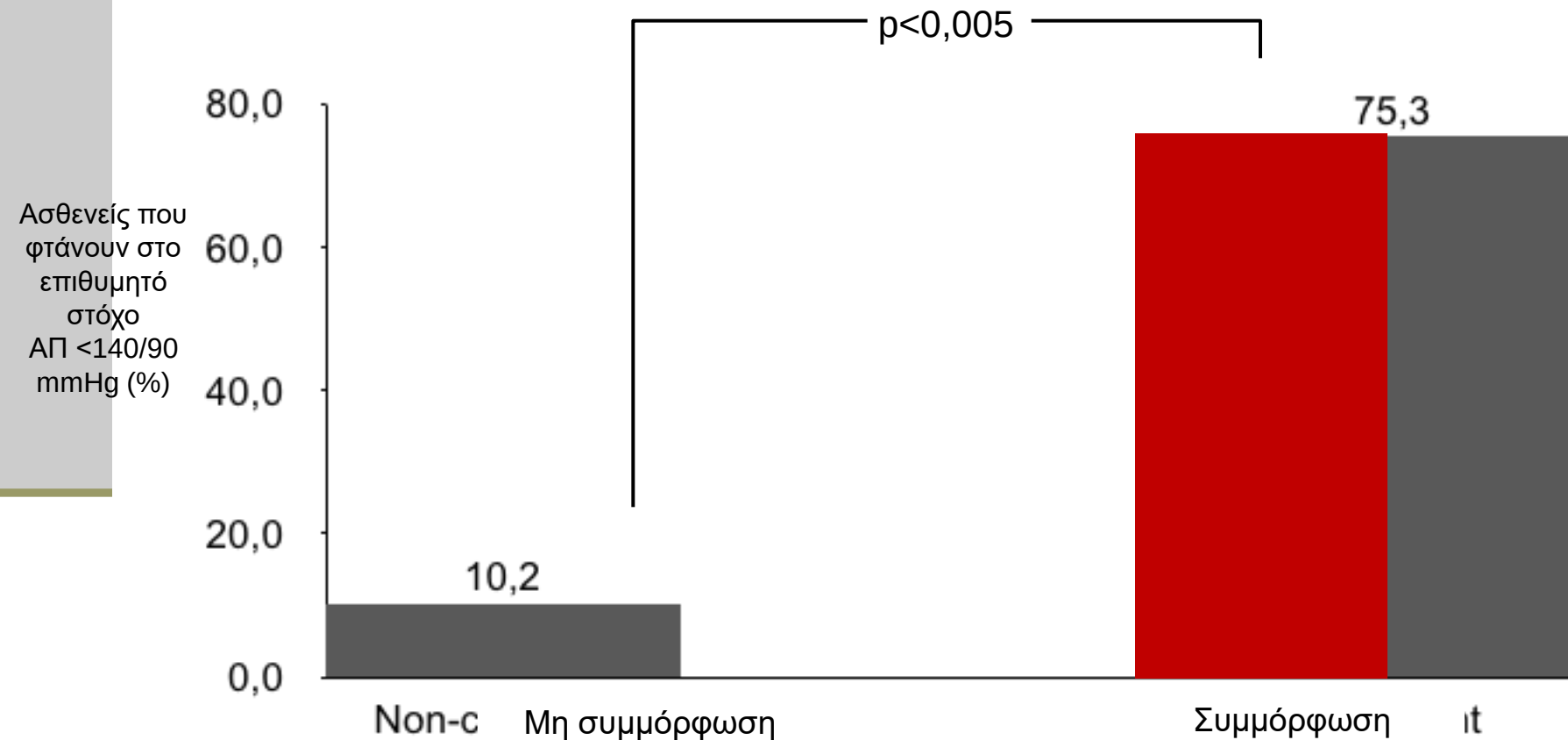
Η επίπτωση του ΑΕΕ αυξάνεται κατά περίπου 60% τις πολύ πρωινές ώρες

Λόγος ύφεσης-αιχμής « Κλειδί» για την 24 ωρη αντιυπερτασική αποτελεσματικότητα



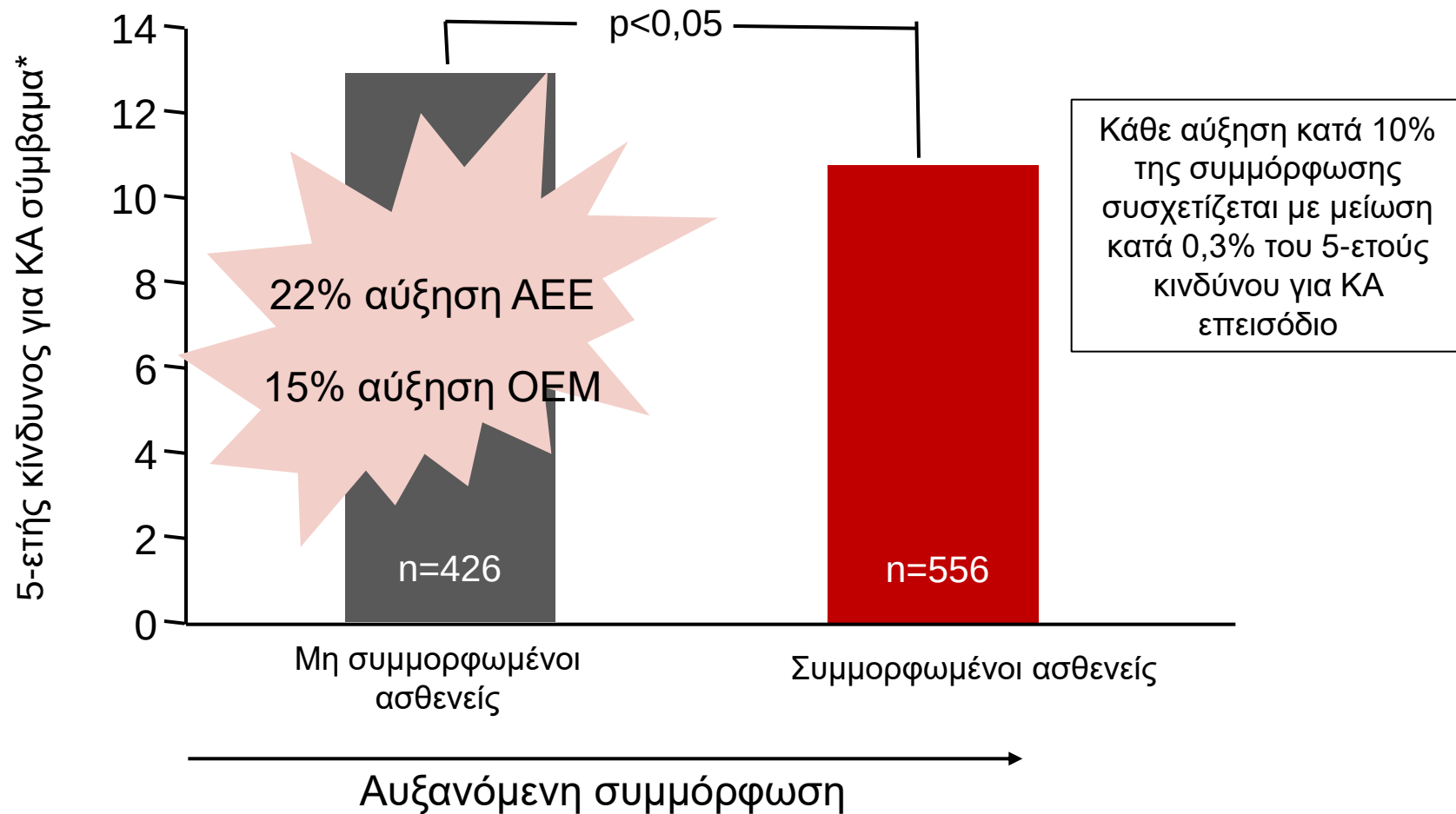
Η Συμμόρφωση με την Αντιυπερτασική Αγωγή οδηγεί σε Επίτευξη του επιθυμητού Στόχου ΑΠ σε περισσότερους Ασθενείς*

Συγχρονική μελέτη παρατήρησης (n=1.000)



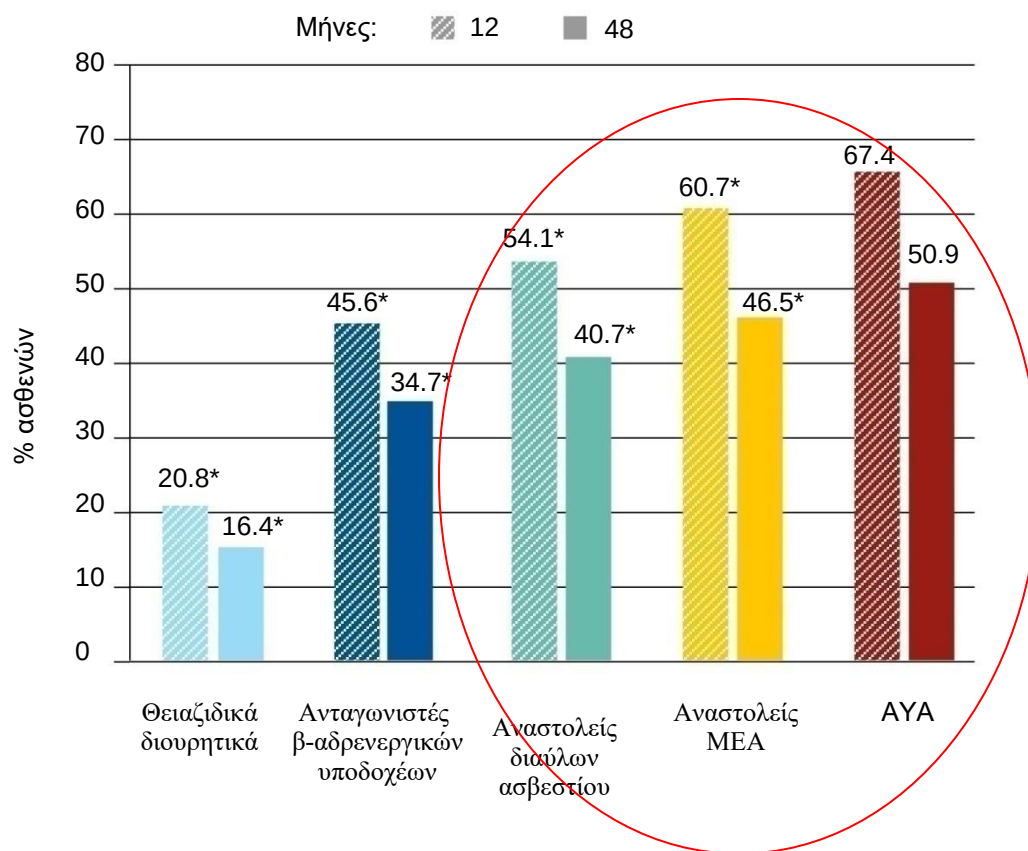
*Το επιθυμητό επίπεδο ΑΠ είναι <140/90 mmHg

Η αύξηση της Συμμόρφωσης μειώνει τον Κίνδυνο για ΚΑ Συμβάματα



‡Ποσοστό κατοχής φαρμάκου ≥80%

Ποσοστά θεραπευτικής συμμόρφωσης με την αρχικώς συνταγογραφούμενη κατηγορία αντιυπερτασικών



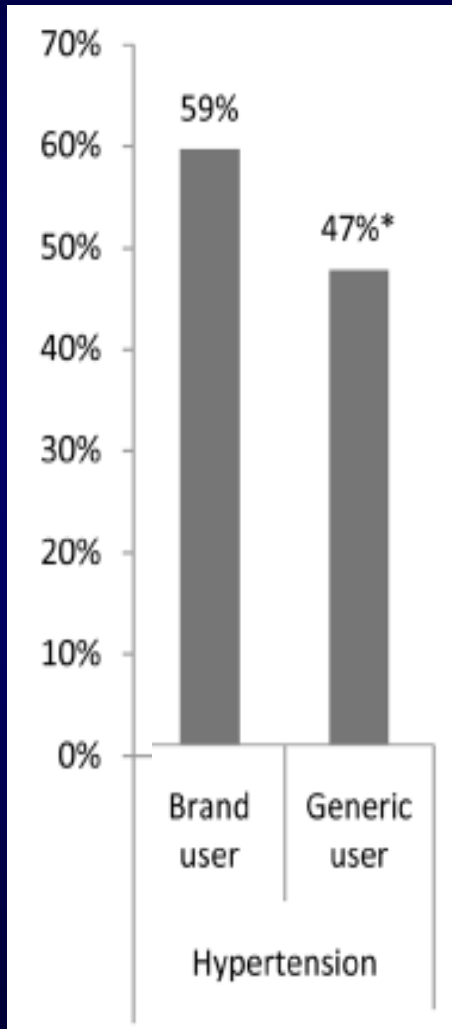
Αύξηση φαρμακευτικής δαπάνης στην Ελλάδα & στον ΕΟΠΥ

Expenditure on pharmaceuticals in Greece, 1991–2004.

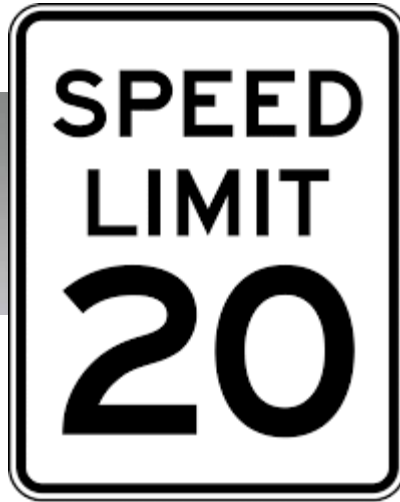
Year	Real drug exp. (million €)	Drug exp. % of GDP	Drug exp. % of total health exp.	Private. drug exp. % Total Drug Exp.	Public drug exp. % public health exp.
1991	569	1.1	16.3	38.1	18.9
1992	648	1.2	17.8	35.6	20.8
1993	695	1.3	16.6	32.6	20.5
1994	Φαρμακευτική δαπάνη Από 569 εκ. σε 1.865 εκ. % των δαπανών υγείας Από 16.3% σε 22,7%			Φαρμακευτική δαπάνη Από 178 εκ. σε 684 εκ. Αλλαγή σε ακριβότερα φάρμακα Αύξηση κατά 493%	
1995					
1996					
1997					
1998	719	1.2	13.9	30.0	18.6
1999					
2000					
2001					
2002					
2003	1397	1.8	20.4	31	23.5
2004	1531	1.9	22	29	26.4
2005	1677	2.0	21.5	27.1	26
2006	1865	2.2	22.7	24.3	27.7

Source: Authors' estimates based on data provided by the National Statistical Service, Foundation for Economic and Industrial Research (IOBE) and OECD Health Data 2009.

Συμμόρφωση ασθενών στη θεραπεία



Σημαντικά
μεγαλύτερο ποσοστό
ασθενών λαμβάνει τη
φαρμακευτική αγωγή
με **πρωτότυπα** σε
σύγκριση με τα
γενόσημα





Στόχοι της θεραπείας

- Κύριος στόχος η μακροχρόνια & μεγαλύτερη δυνατή ελάττωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου.
- Ελάττωση της ΑΠ αυτής καθ' εαυτής, αλλά και όλων των συνυπαρχόντων τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου.



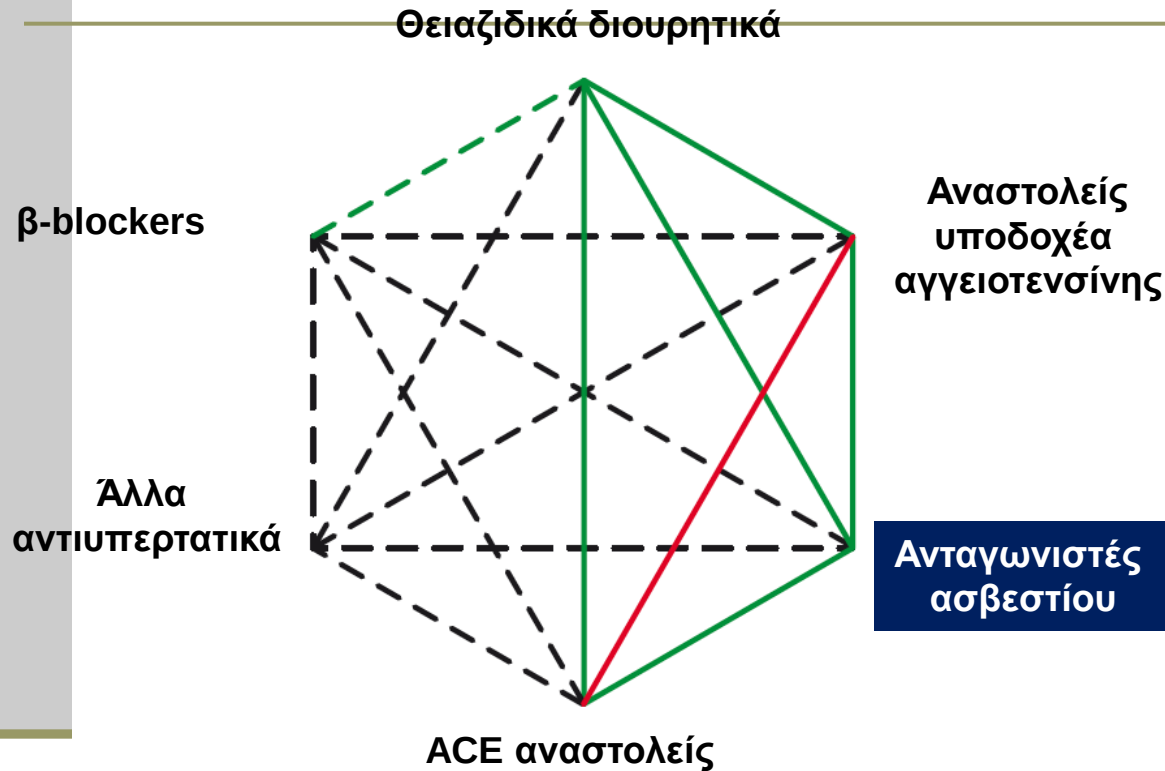


Επιλογή αντιϋπερτασικού ESC/ESH : ανάλογα με συνυπάρχουσα πάθηση

Κύηση	CCBs, β-,α/β- αποκλειστές, μεθυλντόπα
Μεμονωμένη ΣΑΥ (ηλικιωμένοι)	Διουρητικά, CCBs
Ασυμπτωματική αθηροσκλήρωση	α-MEA, CCBs
«Μεταβολικό σύνδρομο»	α-MEA, ARBs, CCBs
ΣΔ	α-MEA, ARBs
Περιφερική Αρτηριακή Νόσος (ΠΑΝ)	CCBs
Μικροαλβουμινουρία / Νεφρική βλάβη	α-MEA, ARBs
Τελικού σταδίου ΧΝΝ / Πρωτεϊνουρία	α-MEA, ARBs, διουρητικά αγκύλης
Υπερτροφία ΑΡ κοιλίας	α-MEA, ARBs, CCBs
Κολπική μαρμαρυγή	β-αποκλειστές, μη DHP-CCBs, α-MEA, ARBs
ΚΑ	Διουρητικά, β-αποκλειστές, α-MEA, ARBs, ανταγωνιστές αλδοστερόνης
Στηθάγχη	β-αποκλειστές, CCBs
ΕΜ	β-αποκλειστές, α-MEA, ARBs
ΑΕΕ	όλα

Πιθανοί συνδυασμοί αντι-υπερτασικών φαρμάκων

CA: Συνδυασμός με τις περισσότερες κατηγορίες αντιϋπερτασικών

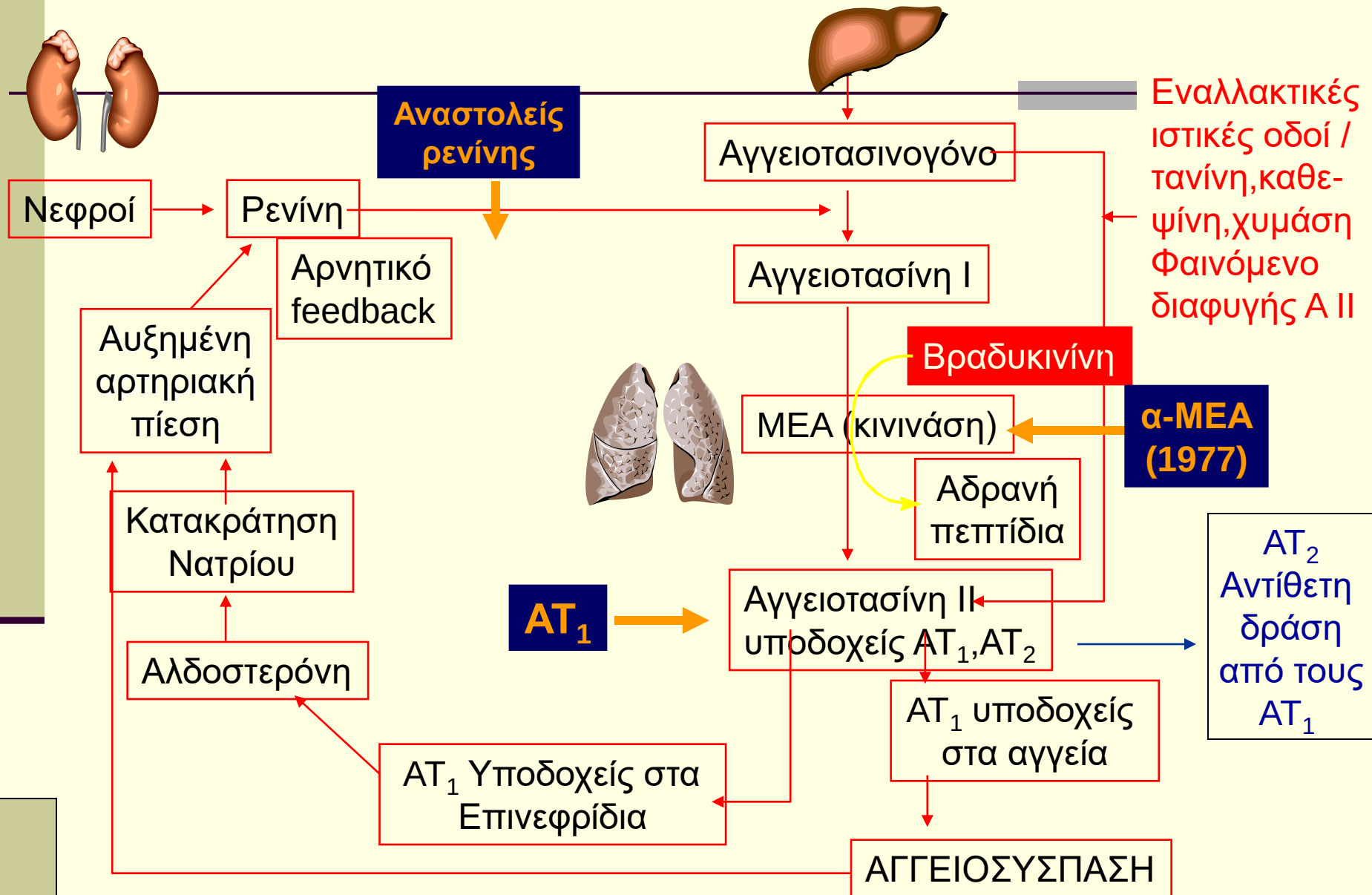


Ανεπιθύμητες ενέργειες αναστολέων διαύλων ασβεστίου

- μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγγειοδιαστολή. Ερύθημα, κεφαλαλγία και **οίδημα των σφυρών** είναι τα πιο συνήθη.
- Η δυσκοιλιότητα είναι η πιο συνήθης ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζεται με τη βεραπαμίλη (αναστολέας των διαύλων ασβεστίου Ομάδας I)

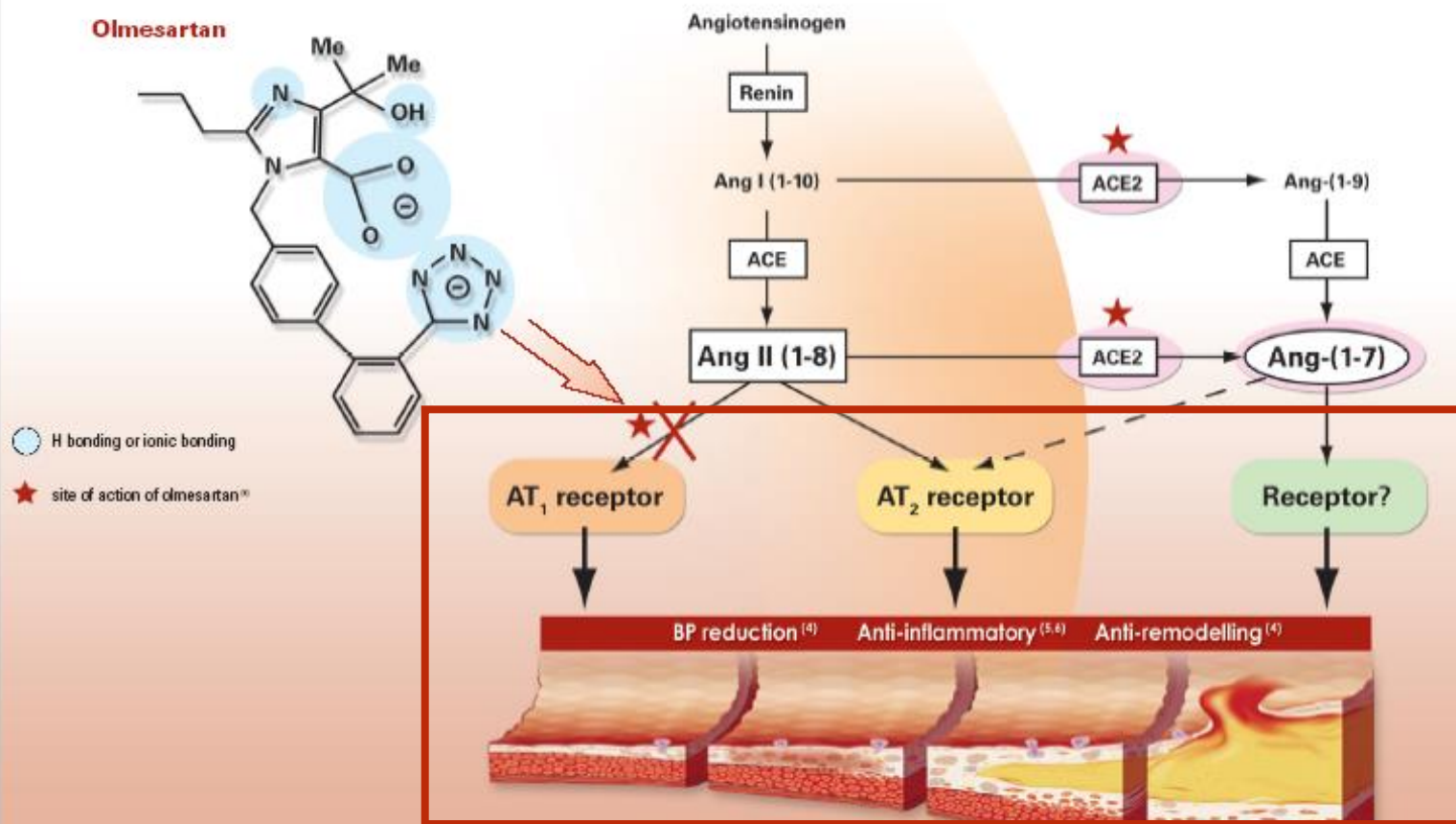
Πράσινη γραμμή: ιδανικός συνδυασμός; **Πράσινη διακεκομμένη γραμμή:** χρήσιμος συνδυασμός (με λίγους περιορισμούς); **Μαύρη διακεκομμένη γραμμή:** πιθανοί αλλά λιγότερο μελετημένοι συνδυασμοί; **Κόκκινη γραμμή:** Μη προτεινόμενος συνδυασμός. Παρόλο που η βεραπαμίλη και η διλτιαζέμη χρησιμοποιούνται με beta-blocker να βελτιώσουν ventricular rate control in permanent atrial fibrillation, only dihydropyridine calcium antagonists should normally be combined with beta-blockers.

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)



Olmesartan

Από την Angiotensin II ή και απευθείας από την Angiotensin I, παράγονται στο ήπαρ & σε περιφερικούς ιστούς, με την επίδραση αμινο-ή ενδοπεπτιδασών ή και τη συμμετοχή του MEA2, τα υπόλοιπα πεπτιδικά κλάσματα της αγγειοτασίνης



A (1-7) & A (1-9)

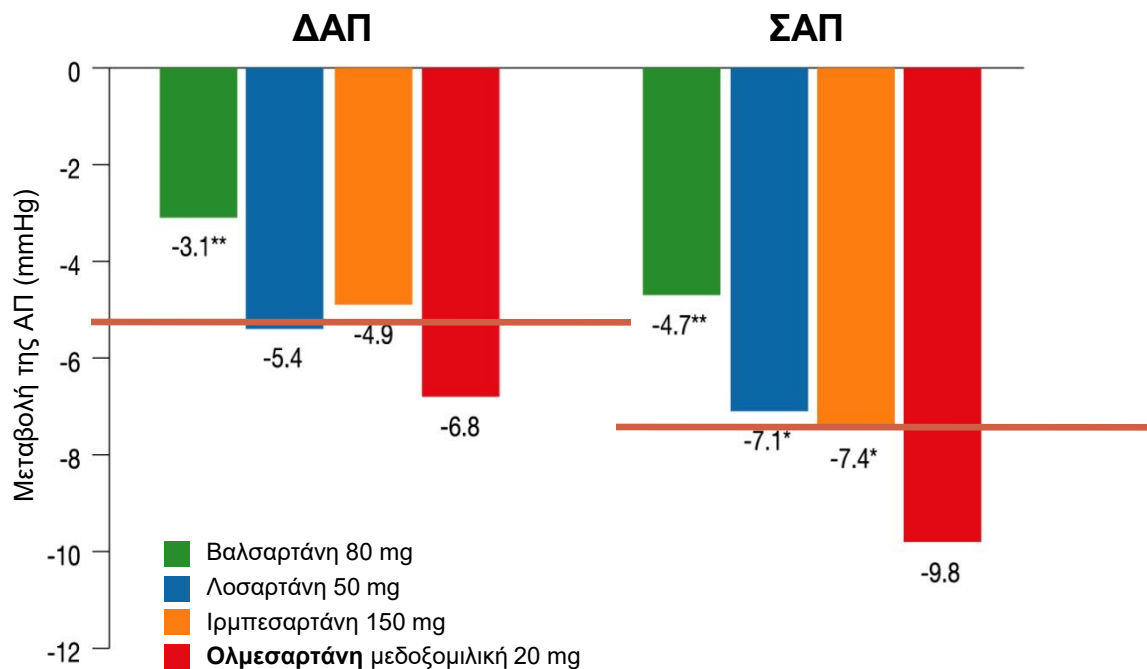
- Η A (1-7) είναι ένα δραστικό πεπτίδιο του ΣΡΑ. Εξουδετερώνει την αγγειοσύσπαση, προάγοντας την απελευθέρωση NO και προστακυκλίνης, ενισχύει τη νατριούρηση & εκδηλώνει ακριβώς αντίθετες δράσεις από την A II, διαθέτοντας αντιμιτογόνο, αντιαρρυθμογόνο και αντιθρομβογόνο δραστηριότητα. Οι αγγειοδιασταλτικές και διουρητικές ιδιότητές της επιτυγχάνονται μέσω των υποδοχέων Mas, ενώ ανεξάρτητα από τους Mas-υποδοχείς, η A (1-7) αυξάνει την δραστικότητα της βραδυκινίνης και ανταγωνίζεται την υπερτροφική δράση της A II.
- Η A (1-9) είναι σχετικά λιγότερο μελετηθέν πεπτίδιο, με πολύ χαμηλά επίπεδα αυτής στο πλάσμα φυσιολογικών πειραματοζώων και ανθρώπων, αλλά με συγκεντρώσεις που φθάνουν το 50% των αντίστοιχων επιπέδων της A II σε ορισμένους ιστούς, όπως οι νεφροί. Αποτελεί ισχυρό ανταγωνιστικό ανασταλή του MEA και όπως η A (1-7), αυξάνει την απελευθέρωση NO μέσω ενίσχυσης της δράσης της βραδυκινίνης στους B₂ υποδοχείς αυτής. Η δράση της A (1-9) είναι σημαντικά ισχυρότερη, συγκρινόμενη με την αντίστοιχη της A (1-7)

Ημίσεια ζωή πλάσματος



Ολμεσαρτάνη vs βαλσαρτάνης, λοσαρτάνης & ιρμπεσαρτάνης

Ελαττώσεις της ΑΠ στην ABPM στις τελευταίες 4 ώρες της δοσολογικής περιόδου



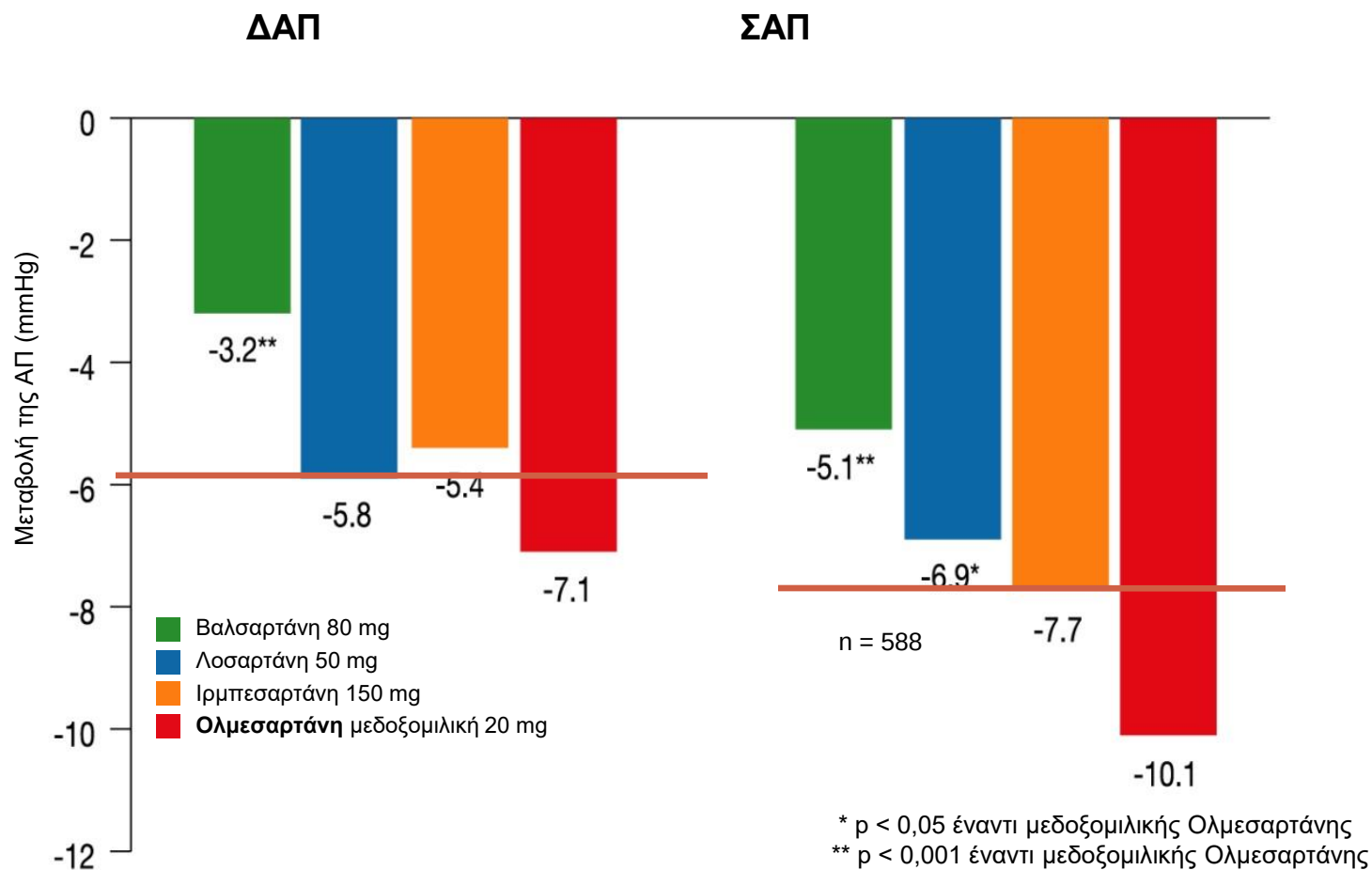
n = 588

* p < 0,05 έναντι μεδοξομικικής Ολμεσαρτάνης

** p < 0,001 έναντι μεδοξομικικής Ολμεσαρτάνης

Ολμεσαρτάνη vs βαλσαρτάνης, λοσαρτάνης & ιρμπεσαρτάνης

Ελαττώσεις της ΑΠ στην ABPM στις τελευταίες 2 ώρες της δοσολογικής περιόδου



Επιλέγοντας εξατομικευμένα ανάλογα με το προφίλ των ασθενών

**αΜΕΑ/ΑΤ1+
Διουρητικό**

ΑΕ σε CCBs

Κατακράτηση Υγρών

Καρδιακή Ανεπάρκεια

Οριακά > Κάλιο

αΜΕΑ/ΑΤ1+ Αντ. Διαύλων Ca

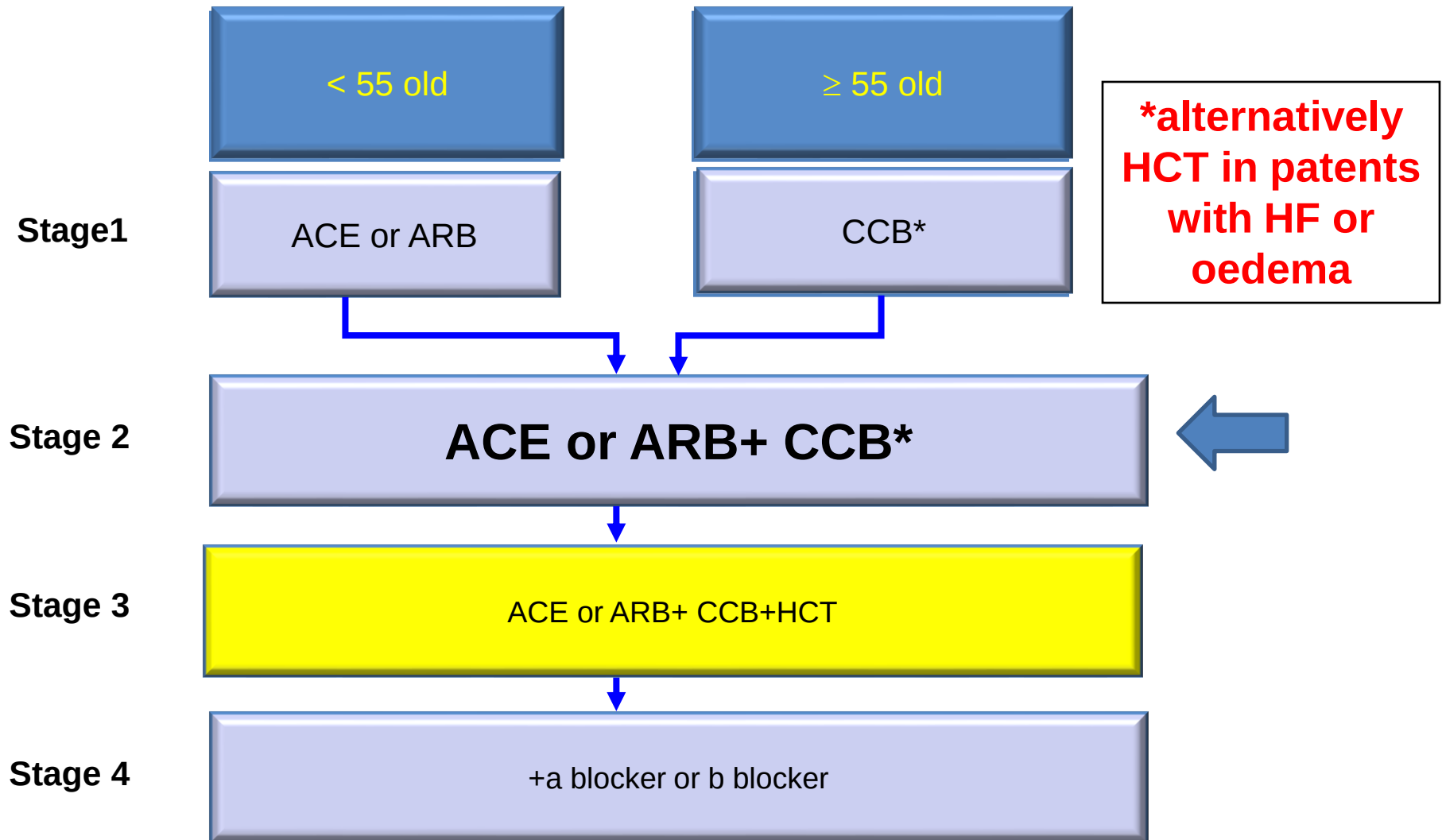
ΑΕ σε διουρητικά

Υπερουριχαιμία

**Παθολογική Ανοχή
Γλυκόζης**

**Μεταβολικό
Σύνδρομο**

Guidelines UK NICE



Λογική της συνδυασμένης αντιϋπερτασικής αγωγής

Για το συνδυασμό α-MEA/ARB + ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΟ:

- Μειώνοντας το Na και τον ενδαγγειακό όγκο, τα διουρητικά ενεργοποιούν το ΣΡΑΑ, παρέχοντας περισσότερο υπόστρωμα για να δράσουν οι α-MEA / ARBs, ενισχύοντας έτσι το υποτασικό τους αποτέλεσμα.
- Προσθήκη θειαζιδικού διουρητικού μπορεί να αντirroπήσει, μέσω της απώλειας K, δυνητική υπερκαλιαιμία προκαλούμενη από τους α-MEA / ARBs.
- Μεταβολικές παρενέργειες των διουρητικών (αύξηση των λιπιδίων, αντίσταση στην ινσουλίνη, αύξηση του ουρικού οξέος) μπορούν να αντισταθμισθούν με την προσθήκη ενός α-MEA/ARB.

Λογική της συνδυασμένης αντιϋπερτασικής αγωγής



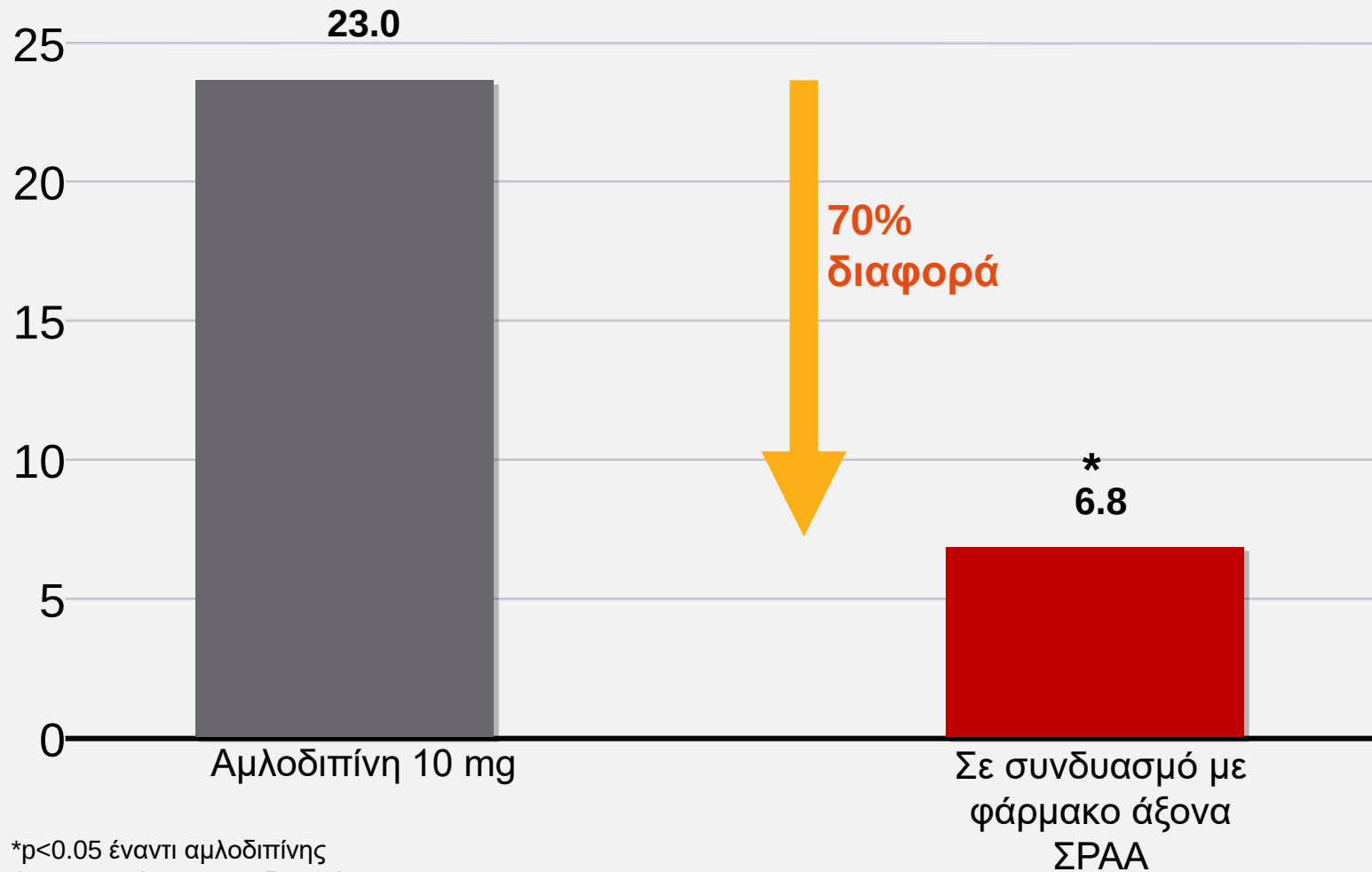
Για το συνδυασμό α-MEA/ARB + CA:

- Τα φάρμακα που δρουν στο ΣΡΑΑ έχουν δείξει σε μεγάλες κλινικές μελέτες όφελος στη ↓ του CV κινδύνου & στην οργανοπροστασία από ΑΥ.
- Ιδιαίτερα σημαντικός ο συνδυασμός, που λόγω αλληλοσυμπληρούμενων ιδιοτήτων αυξάνει συνεργικά το αντιϋπερτασικό αποτέλεσμα & ελαττώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες
 - ✓ μείωση περιφερικών αντιστάσεων (πρόσθετη ελάττωση μεταφορτίου)
 - ✓ νατριούρηση (διέγερση του ΣΡΑΑ)
 - ✓ αύξηση νεφρικής αιμάτωσης (χωρίς αύξηση πρωτεϊνουρίας λόγω ταυτόχρονης αγγειοδιαστολής προσαγωγού/ απαγωγού αρτηριδίου στο σπείραμα)
 - ✓ ελάττωση οιδημάτων (αρτηριο- & φλεβιοδιαστολή στη τριχοειδική κυκλοφορία)
 - ✓ υπεροχή στο μεταβολικό προφίλ σε σύγκριση με συνδυασμό με διουρητικά
- Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ο συνδυασμός βελτιώνει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία & προστατεύει τη μικροκυκλοφορία από δομικές αλλοιώσεις μειώνοντας συνεργικά την αγγειακή αναδιαμόρφωση.



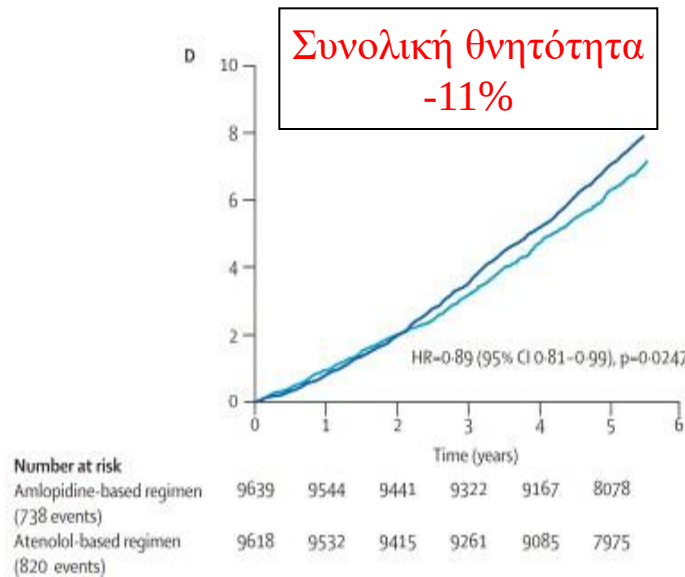
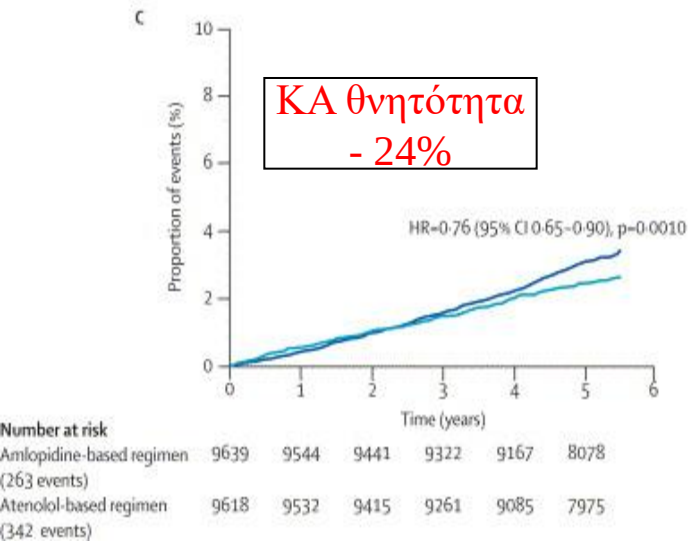
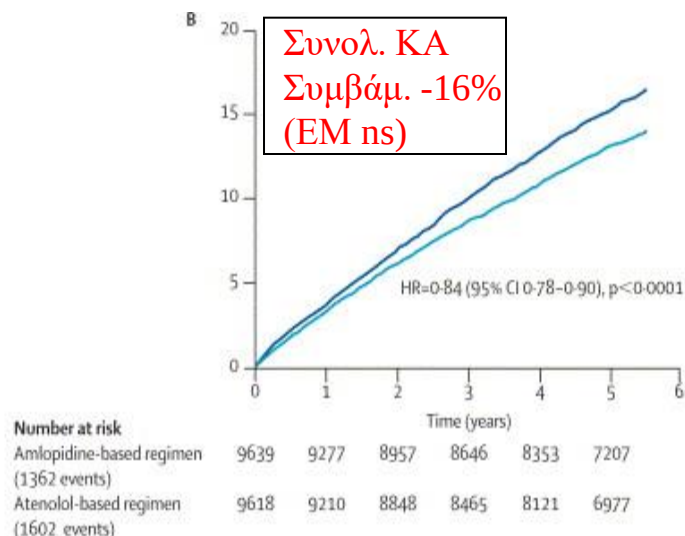
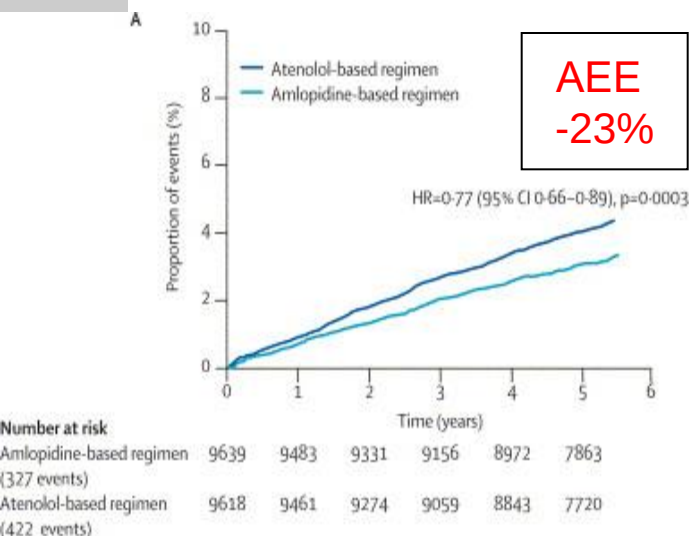
Μείωση της Κατακράτησης Υγρών έναντι της Μονοθεραπείας με Αμλοδιπίνη

Αύξηση όγκου ποδός κατά την ΠΔΚ (AFV) (%)



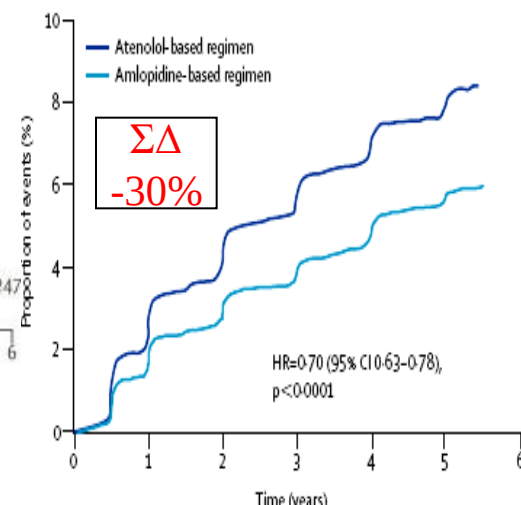
* $p < 0.05$ έναντι αμλοδιπίνης
Διασταυρούμενος σχεδιασμός

Υπεροχή συνδυασμού αμλοδιπίνης + περινδοπρίλης vs συνδυασμού με βάση την ατενολόλη + θειαζίδη στη μείωση της ΑΠ, της ΚΑ νοσηρότητας & θνητότητας & του νεο-εμφανιζόμενου ΣΔ



ASCOT-BPLA, σε υπερτασικούς με ≥ 3 παράγοντες κινδύνου (υψηλός καρδιαγγειακός κίνδυνος), σύγκριση αγωγής με βάση τον ανταγωνιστή Ca^{++} Αμλοδιπίνη ($\pm$ περινδοπρίλη) & αγωγής με βάση τον β -αποκλειστή ατενολόλη ($\pm$ θειαζίδη)

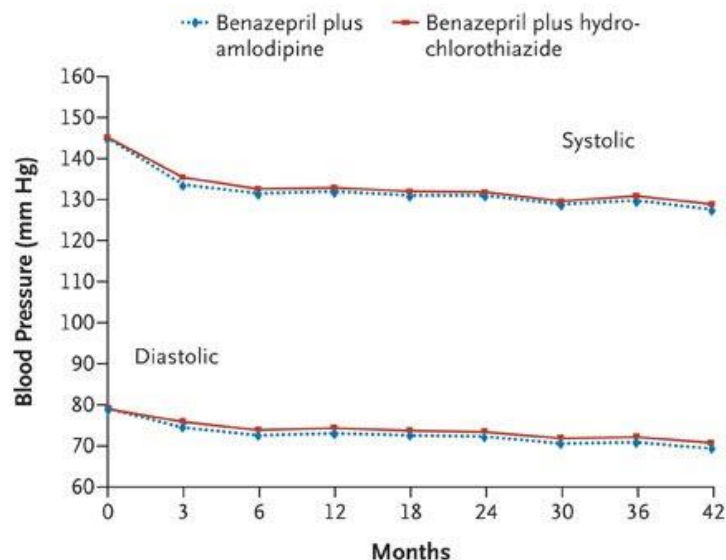
Dahlof, et al, ASCOT Investigators. Lancet 2005; 366: 895-906



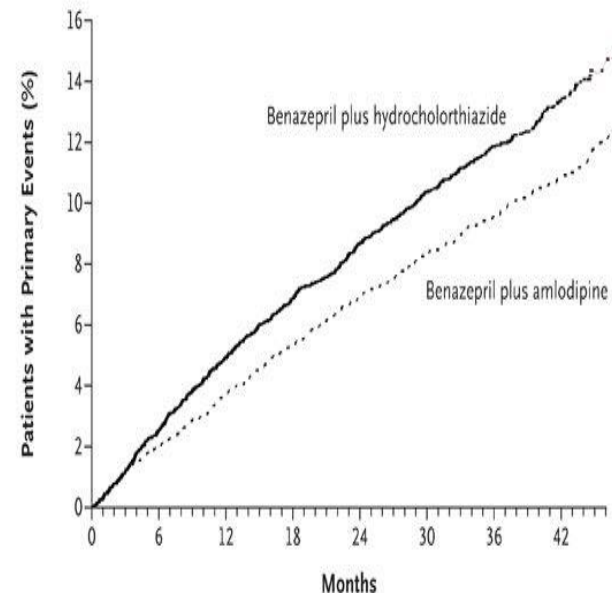
ACCOMPLISH: Υπεροχή συνδυασμού α-MEA/ανταγωνιστή Ca^{++} vs α-MEA/διουρητικού στη μείωση CV επεισοδίων

Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension

60% διαβητικοί



No. at Risk	0	3	6	12	18	24	30	36	42
Benazepril plus amlodipine	5740	5517	5404	5178	5010	4866	4298	2804	1074
Benazepril plus hydrochlorothiazide	5757	5537	5408	5222	5033	4825	4299	2529	1042



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42
Benazepril plus amlodipine	5512	5317	5141	4959	4739	2826	1447	
Benazepril plus hydrochlorothiazide	5483	5274	5082	4892	4655	2749	1390	

Aml/benaz: 131,6/73,3 vs
HCTZ/benaz: 132,5/74,4
(0,9/1,1 mm Hg: $p < 0,001$)

Combined endpoint Aml/benaz: 9,6% vs
HCTZ/benaz: 11,8%. Relative risk
reduction 20% ($p < 0,001$)

REVIEW ARTICLE

Role of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in hypertension of chronic kidney disease and renoprotection.

Study results

Baltatzi M, Savopoulos Ch, Hatzitolios A

1st Propedeutic Medical Department, AHEPA Hospital, Aristotles University of Thessaloniki, Greece

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is a global health problem associated with considerable morbidity and mortality and despite advances in the treatment of end stage renal disease (ESRD) mechanisms to prevent and delay its progression are still being sought. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays a pivotal role in many of the pathophysiologic changes that lead to progression of renal disease. Traditionally RAAS was considered as an endocrine system and its principal role was to maintain blood pressure (BP). In recent years local RAAS has been described to operate independently from systemic and local angiotensin II (AngII) in the kidney to contribute in hypertension and kidney damage. The benefits of strict BP control in slowing kidney disease progression have been demonstrated in several clinical trials and the question whether specific agents like angiotensin converting enzyme antagonists (ACEIs) and angiotensin receptor blockers (ARBs) provide renoprotective benefits beyond BP lowering is to be answered. Several studies support these agents reduce proteinuria and protect renal function, whereas the opposite is stated by others. According to guidelines, their use is recommended as first line agents in diabetic renal disease and non diabetic renal disease with albuminuria, whereas there is no data to support the same in non diabetic nonalbuminuric renal disease. Dual blockage of RAAS with the combination of ACEIs and ARBs could offer an alternative in strict RAAS blockade, but studies up to now can not prove its safety and the combination is not recommended until ongoing trials will provide new and unarguable results. Hippokratia 2011; 15 (Suppl 1): 27-32

Key words: Hypertension, renal disease, RAAS, ACEIs, ARBs

Corresponding author: Baltatzi M, First Propedeutic Department of Internal Medicine Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA Hospital 1 Stiponos Kyriakidi str., 54646 Thessaloniki, Greece Tel: +302310993480, +306944295982, e-mail: balmar@med.auth.gr

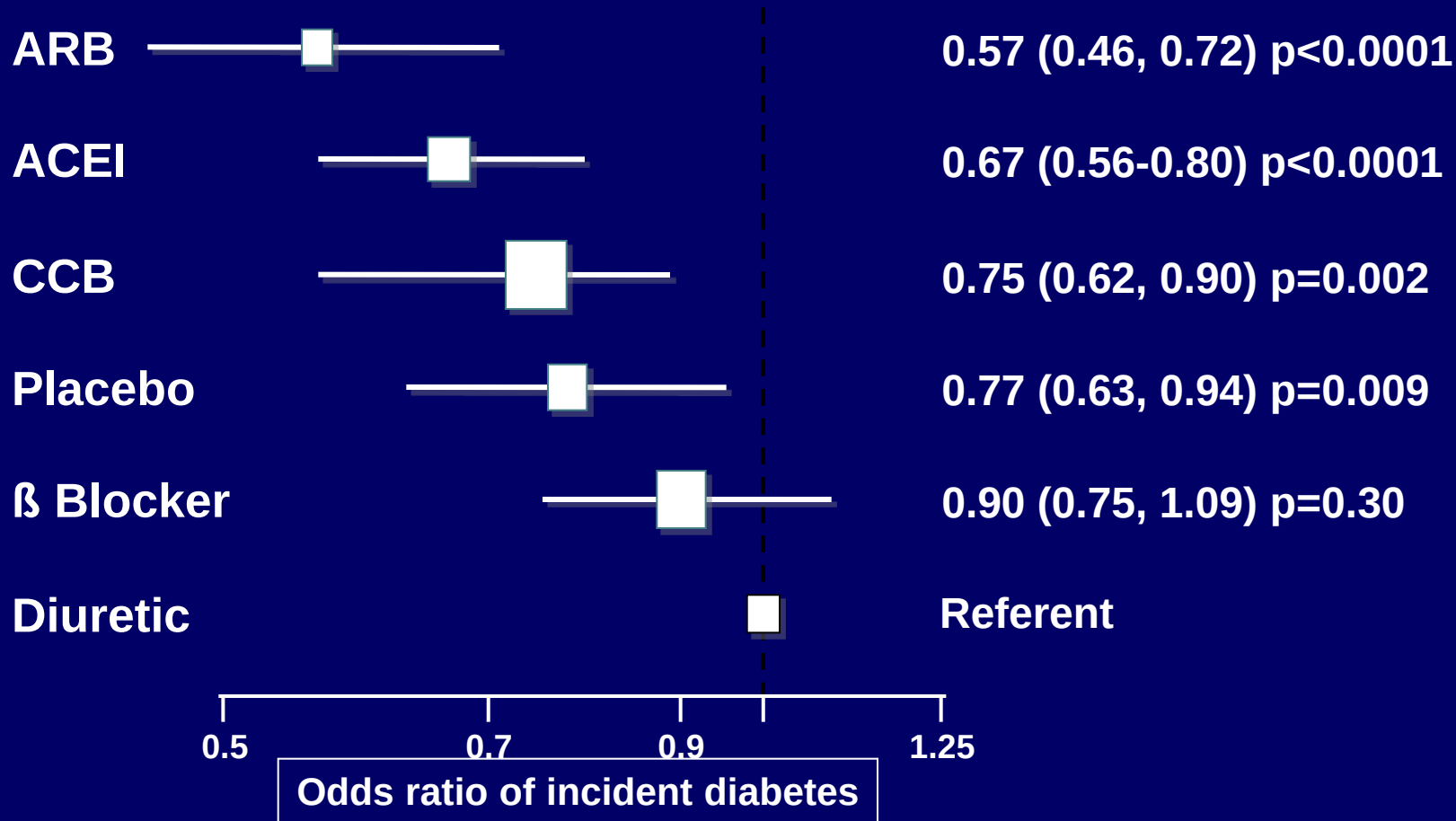
Επίδραση των ACEI σε πρωτεϊνουρικούς ασθενείς με ΣΔ-2

Investigator	year	n	Treatment	FollowUp (yrs)	Proteinuria	Decline GFR (ml/min/y)		
Walker et al	['92]	86	ACEI vs conv	3	↓↓	↓	3.0	4.1
Lebovitz et al	['94]	46	ACEI vs conv	3	↓	→	6.4	9.6
Bakris et al	['96]	52	ACEI vs CA vs BB	5	↓↓ ↓↓	↓	1.0 1.4	3.3
Nielsen et al	['97]	36	ACEI vs BB	3	↓↓	→	7.0	6.5
Estacio et al	['00]	83	ACEI vs CA	5	↓	↓	5.5	5.5
Fogari et al	['99]	51	ACEI vs CA	2	↓↓	↓	2.0	1.2

Η μέση ετήσια μείωση του GFR χωρίς θεραπεία είναι 12 ml/min

Επίδραση των διαφόρων αντιυπερτασικών στο νεοεμφανιζόμενο διαβήτη

Results of a network meta-analysis of 22 clinical trials





Αποκλεισμός ΣΡΑΑ και νέο-εμφανιζόμενος ΣΔ

CAPP	καπτοπρίλη	άλλα φάρμακα	↓ 21%
HOPE	ραμιπρίλη	άλλα φάρμακα	↓ 33%
ALLHAT	λισινοπρίλη	χλωροθαλιδόνη	↓ 30%
ALLHAT	λισινοπρίλη	αμλοδιπίνη	↓ 27%

Αναστολή AT1 υποδοχέων (VALUE, ALPINE, SCOPE, LIFE, ↓ 23-38%):

Βελτίωση ευαισθησίας στην ινσουλίνη

- η A II εμπλέκεται στη μεταφορά της γλυκόζης, αναστέλλοντας τον μεταφορέα-4 της γλυκόζης στην κυτταρική μεμβράνη
- διέγερση πυρηνικών PPAR-γ υποδοχέων

& αυξημένη ροή αίματος στο πάγκρεας με απελευθέρωση ινσουλίνης.

Ο ΑΠΟΛΥΤΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ
ΕΙΝΑΙ ΔΥΣΚΟΛΗ ΥΠΟΘΕΣΗ !!!!



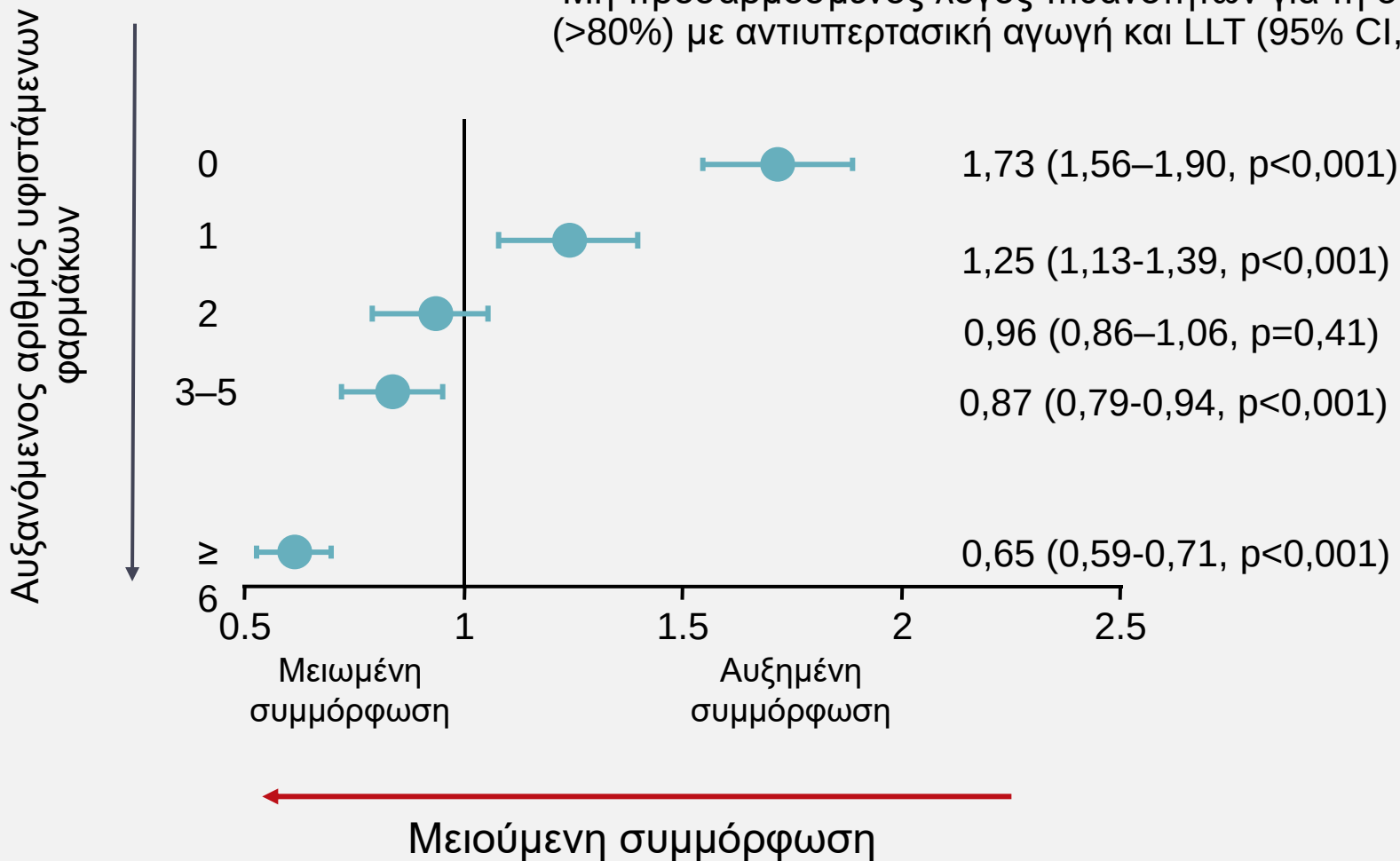


Η ανάγκη για συνδυαστική θεραπεία

- Ο Υποβέλτιστος Έλεγχος της ΑΠ αποτελεί την κύρια αιτία **θνησιμότητας** παγκοσμίως και ευθύνεται για 7,1 εκατομμύρια θανάτους ετησίως
- Μόνο **63,4%** των υπερτασικών ασθενών έχουν **επίγνωση** της πάθησής τους
- Μόνο **45,3%** λαμβάνουν **θεραπεία**
- Μόνο **29,3%** αυτών επιτυγχάνουν τιμές ΣΑΠ/ΔΑΠ $\leq 140/90$ mmHg
- Για την επίτευξη των στοχευόμενων τιμών της ΑΠ, είναι πιθανό ότι ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών (**όσο μεγαλύτερο το στάδιο της υπέρτασης, όσο μικρότερη η ΑΠ-στόχος**) θα χρειαστεί τη χορήγηση **συνδυαστικής θεραπείας** με περισσότερους από έναν παράγοντες.

Η συμμόρφωση μειώνεται όσο αυξάνει ο αριθμός των φαρμάκων

Μη προσαρμοσμένος λόγος πιθανοτήτων για τη συμμόρφωση (>80%) με αντιυπερτασική αγωγή και LLT (95% CI, τιμή p)





Η απλούστευση στη θεραπεία
οδηγεί σε συμμόρφωση στην αγωγή



Οι σταθεροί συνδυασμοί διαθέτουν πολλά πλεονεκτήματα έναντι των ελεύθερων

	Σταθερός συνδυασμός	Ελεύθερος συνδυασμός
Απλούστευση θεραπείας	+	—
Συμμόρφωση	+	—
Αποτελεσματικότητα	+	+
Ανοχή στη θεραπεία	+*	—
Τιμή	+	—
Ευελιξία	+**	++

*Σε συνδυασμούς ενός δισκίου χρησιμοποιούνται γενικά χαμηλότερες δόσεις

**Όλο και περισσότεροι συνδυασμοί σε ένα δισκίο καθίστανται διαθέσιμοι σε διαφορετικές δόσεις

+ = πιθανό πλεονέκτημα

Combination pills lead to higher adherence rate

European Heart Journal Advance Access published November 27, 2013



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehs407

REVIEW

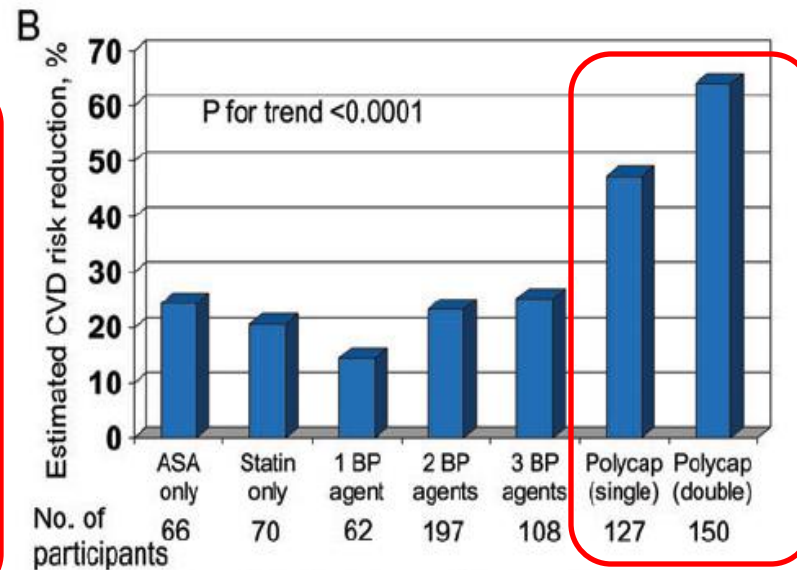
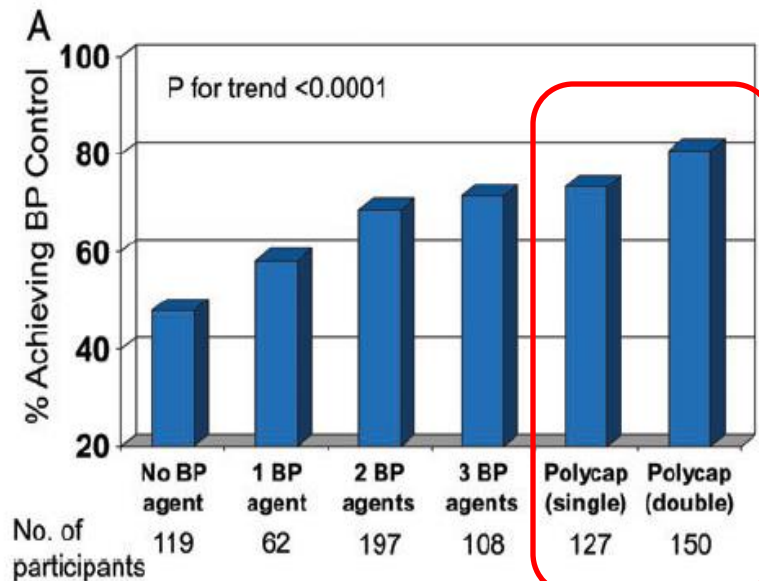
Controversies in cardiovascular medicine

Combination pharmacotherapy to prevent cardiovascular disease: present status and challenges

Working Group on the Summit on Combination Therapy for CVD[†]

Received 7 April

Meta-analysis of studies with combination pills showing to reduce BP and estimate of reduction of CV events (1).



* Estimates derived from FHS corresponding to 10-year CVD relative risk reduction (National Cholesterol Education Program)

A combination pill is a cost effective strategy (2).



Importance of treatment adherence

Metanalysis of 44 prospective studies

comprising **1,978,919 non-overlapping** participants with CVD:

- **135,627 CVD events**
- **94,126 cases of all-cause mortality.**

Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences

Rajiv Chowdhury^{1†}, Hassan Khan^{1†*}, Emma Heydon^{1†}, Amir Shroufi¹, Saman Fahimi¹, Carmel Moore¹, Bruno Stricker², Shanthi Mendis³, Albert Hofman², Jonathan Mant¹, and Oscar H. Franco^{2*}

Study promoted by ESC
with almost 2.000.000 patients included

Only **60%** of the included patients were **good adherents***

The good adherence to CV medication led to:

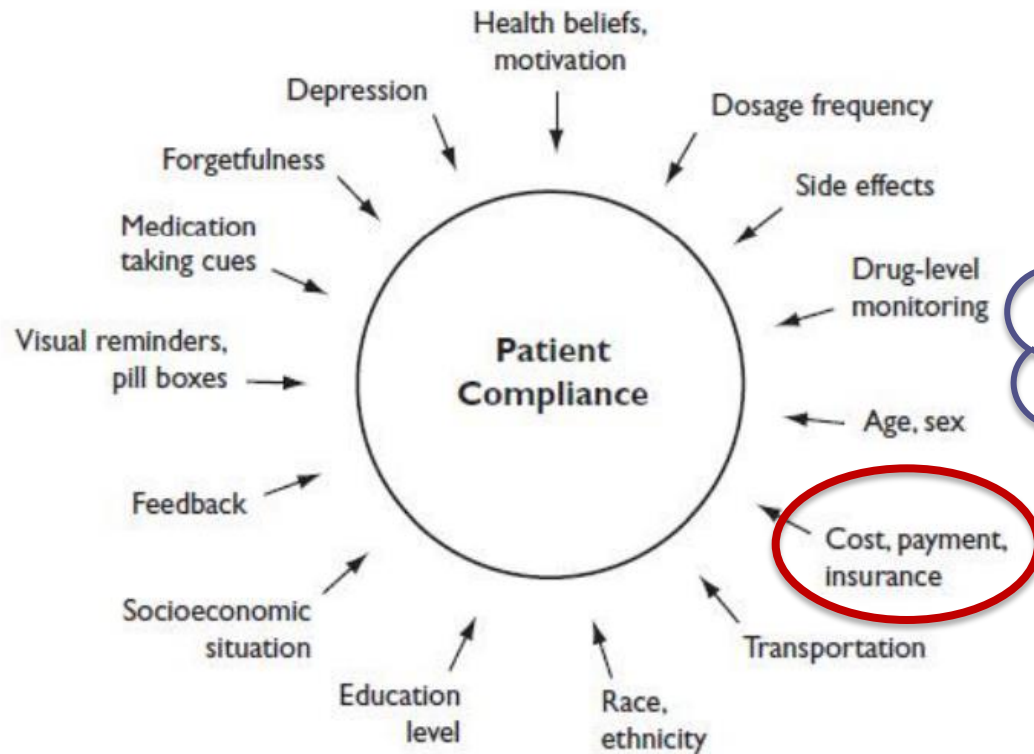
- **20% reduction of CVD risk**
- **35% reduction of all-cause mortality**

9,1% of all events that occur are due to poor adherence in patients with prescribed cardiovascular medications.

*Good adherence: $\geq 80\%$ taking medication.

Που οφείλεται η μη συμμόρφωση

Πολυπαραγοντικά Αίτια



Κόστος,
αμοιβές,
ασφάλεια

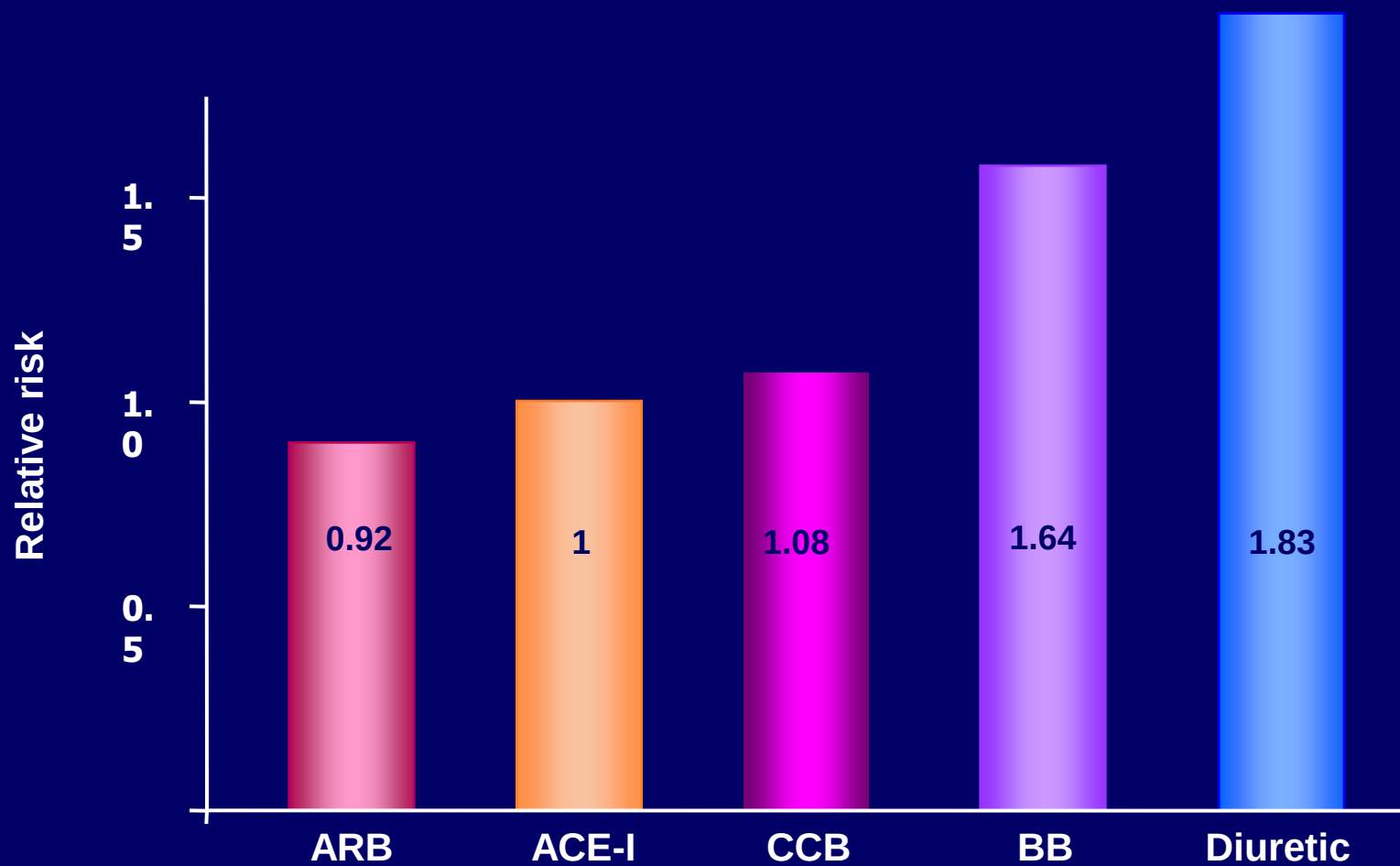
Κόστος φαρμακευτικής αγωγής και συμμόρφωση

Σύνολο χρόνιων ασθενών	
Αύξηση της τιμής του φαρμάκου (%)	Ασθενείς σε πιθανή απορρύθμιση (%)
1-10%	10.5
έως 20%	20.0
έως 30%	26.5
έως 50%	30.4
άνω του 50%	36.2

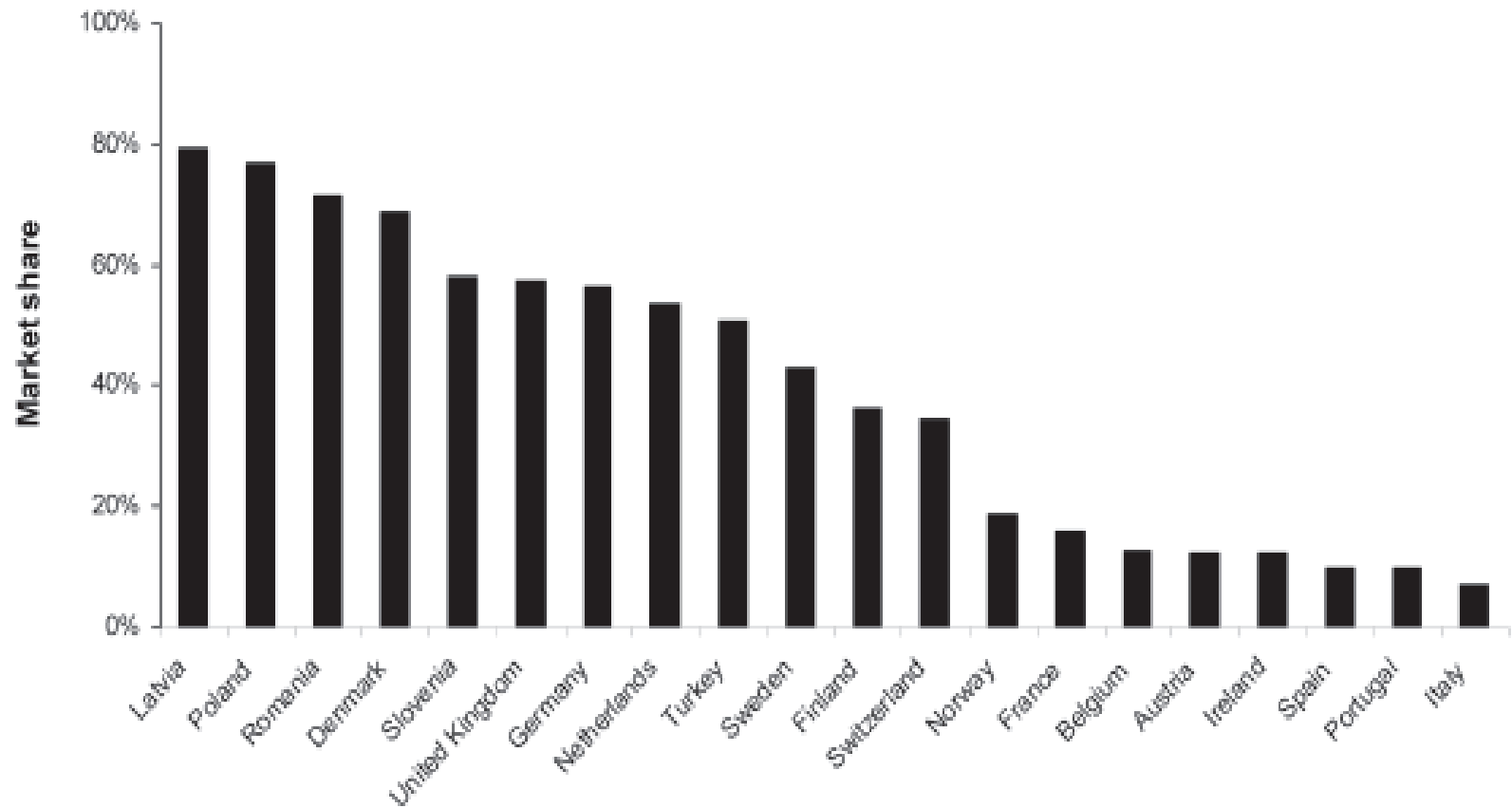
Αρτηριακή υπέρταση

**Τα διουρητικά και οι β-αποκλειστές είναι φθηνότερα
Συνεπώς να αντικαταστήσουμε όλα τα νεότερα
αντιυπερτασικά φάρμακα με διουρητικά και β-
αποκλειστές**

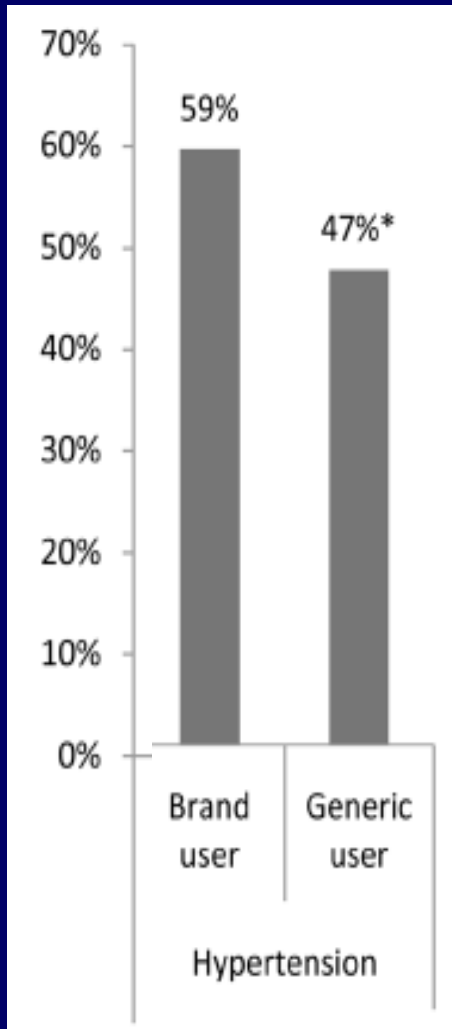
Discontinuation relative risk



Χρήση γενοσήμων φαρμάκων στην Ευρώπη



Συμμόρφωση ασθενών στη θεραπεία

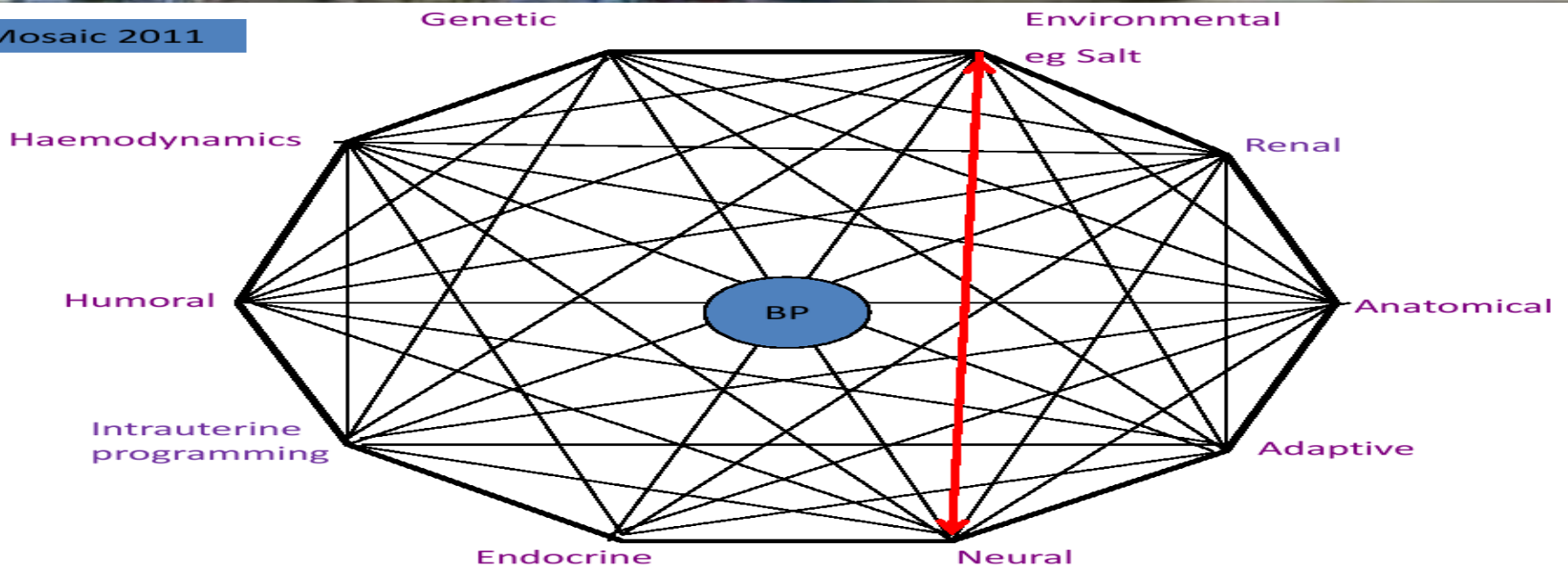


Σημαντικά
μεγαλύτερο ποσοστό
ασθενών λαμβάνει τη
φαρμακευτική αγωγή
με **πρωτότυπα** σε
σύγκριση με τα
γενόσημα

Η παρασκευή ενός φαρμάκου είναι πολύπλοκη διαδικασία



Mosaic 2011





ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΟ ΧΑΠΙ ΣΤΑΘΕΡΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ

- Σήμερα κυκλοφορούν σταθεροί συνδυασμοί τόσο A-MEA/CCB, όσο και AT₁ αποκλειστή/ CCB σε τιτλοποιούμενες μάλιστα δόσεις (κυμαινόμενη δοσολογία), καθώς σταθεροί συνδυασμοί 3 φαρμάκων, αΜΕΑ ή AT₁ αποκλειστή/ CCB/ υδροχλωροθειαζίδης ή ινδαπαμίδης



Συνεργιστική και αντιρροπιστική δράση

Αμλοδιπίνη

Ολμεσαρτάνη

Ενεργοποίηση ΣΡΑ

Βελτιωμένη
δράση

Αποτελεσματικός αποκλεισμός ΣΡΑ

Αρτηριακή διαστολή

Ισχυρή δράση,
πρόληψη τάσης
για δημιουργία οιδήματος

Πρόσθετη φλεβική διαστολή

Περιορισμός στεφανιαίας
ισχαιμίας,

Ευρεία
χρήση

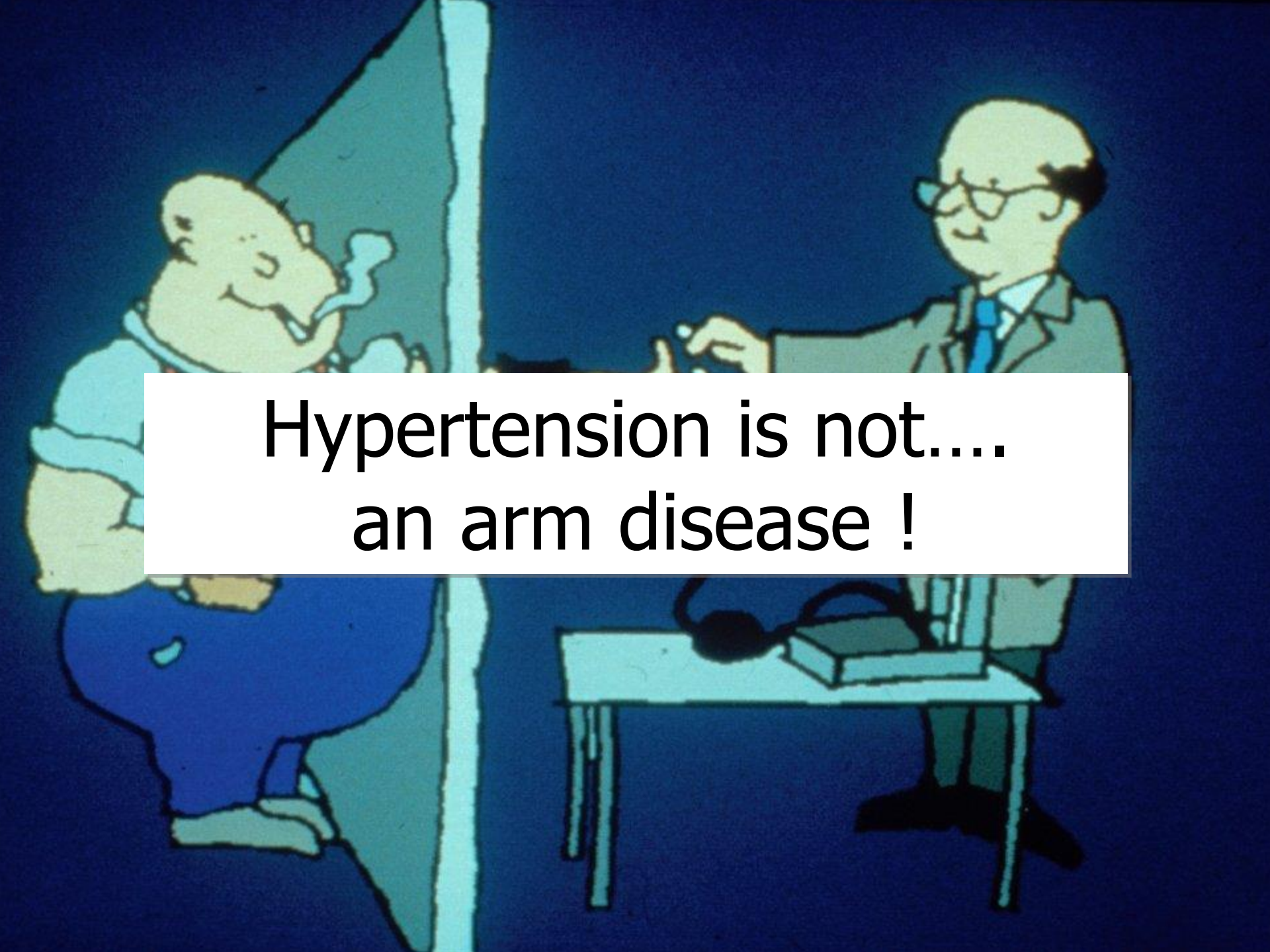
Πλεονεκτεί όσον αφορά
στους νεφρούς,
τον μεταβολισμό και την
καρδιακή ανεπάρκεια

+

Διουρητικά

Μείωση του συνολικού όγκου υγρών και περαιτέρω ενεργοποίηση του ΣΡΑ που μπλοκάρεται
πληρέστερα

Μεγάλη συνεργική ελάττωση της ΑΠ με πρόσθετα κλινικά πλεονεκτήματα

A cartoon illustration with a dark blue background. On the left, a large, balding man with a prominent nose and a blue shirt is shown from the chest up, leaning forward. On the right, a smaller man with glasses, wearing a grey suit and a blue tie, is seated at a white desk. He is holding a small white object, possibly a stethoscope or a small bottle, and looking at it. The text "Hypertension is not.... an arm disease !" is overlaid in a white box in the center of the image.

Hypertension is not....
an arm disease !

Η Ιατρική

***Αρχίζει από τον ασθενή
Συνεχίζεται με τον ασθενή
και
Τελειώνει στον ασθενή***

Sir William Osler
19ος αιώνας

Παρουσίαση περιστατικού

- Ασθενής, ♂, 67 ετών, επιχειρηματίας, με ιστορικό ΑΥ από 2ετίας (160/120 mmHg), άνευ αγωγής, προσήλθε για πρώτη φορά (στα πλαίσια ελέγχου) στα ΤΕΙ Υπέρτασης προ 3μήνου.

Παράγοντες κινδύνου:

- Κάπνισμα (1 πακέτο/ημερησίως x 15 χρόνια)
- Ολική χοληστερόλη= 280 mg/dl, LDL χοληστερόλη= 170 mg/dl, HDL=34 mg/dl, τριγλυκερίδια = 390 mg/dl)
- Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (167 mg/dl), HbA1C=6,9%
- Υπέρβαρος (BMI= 28 Kg/m², περίμετρος μέσης= 110 cm)
- Οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου (πατέρας με OEM σε ηλικία 50 ετών)
- Αίσθημα παλμών
- **ΝΟΙΩΘΕΙ ΚΑΛΑ**



Παρουσίαση περιστατικού

- Μετά τροποποίηση διαιτητικών και λοιπών συνηθειών, τιτλοποίηση αγωγής με σκοπό την ρύθμιση της ΑΥ & των άλλων παραγόντων κινδύνου, που διαμορώνεται τελικά σε:

1. ΑΣΠΙΡΙΝΗ 1Χ1
2. ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ 1Χ1
3. ΣΙΤΑΓΛΙΠΤΙΝΗ 1Χ1
4. ΒΙΣΟΠΡΟΛΟΛΗ 1/2Χ1
5. ΟΛΜΕΣΑΡΤΑΝΗ 20 1Χ1
6. ΑΜΛΟΔΙΠΙΝΗ 5 1Χ1
7. ΑΤΟΡΒΑΣΤΑΤΙΝΗ 20 1Χ1
8. ΕΖΕΤΙΜΙΜΠΗ 1Χ1

ΣΥΝΟΛΟ 8 ΧΑΠΙΑ



Παρουσίαση περιστατικού

ΕΑΝ ΕΠΑΙΡΝΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥΣ, ΘΑ ΕΦΕΥΓΕ ΑΠ ΤΟΝ ΓΙΑΤΡΟ ΜΕ

1. ΑΣΠΙΡΙΝΗ - ΒΙΣΟΠΡΟΛΟΛΗ 1Χ1
2. ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ - ΣΙΤΑΓΛΙΠΤΙΝΗ 1Χ1
3. ΟΛΜΕΣΑΡΤΑΝΗ 20 –ΑΜΛΟΔΙΠΙΝΗ 5 1Χ1
4. ΑΤΟΡΒΑΣΤΑΤΙΝΗ 20 - ΕΖΕΤΙΜΙΜΠΗ 1Χ1



ΣΥΝΟΛΟ 4 ΧΑΠΙΑ (τα μισά δηλαδή από όσα ξεκίνησε)



4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στην Εσωτερική Παθολογία με Διεθνή Συμμετοχή, 21-25/2/2018, Grand Hotel, Θεσσαλονίκη, Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος (ΕΠΕ)