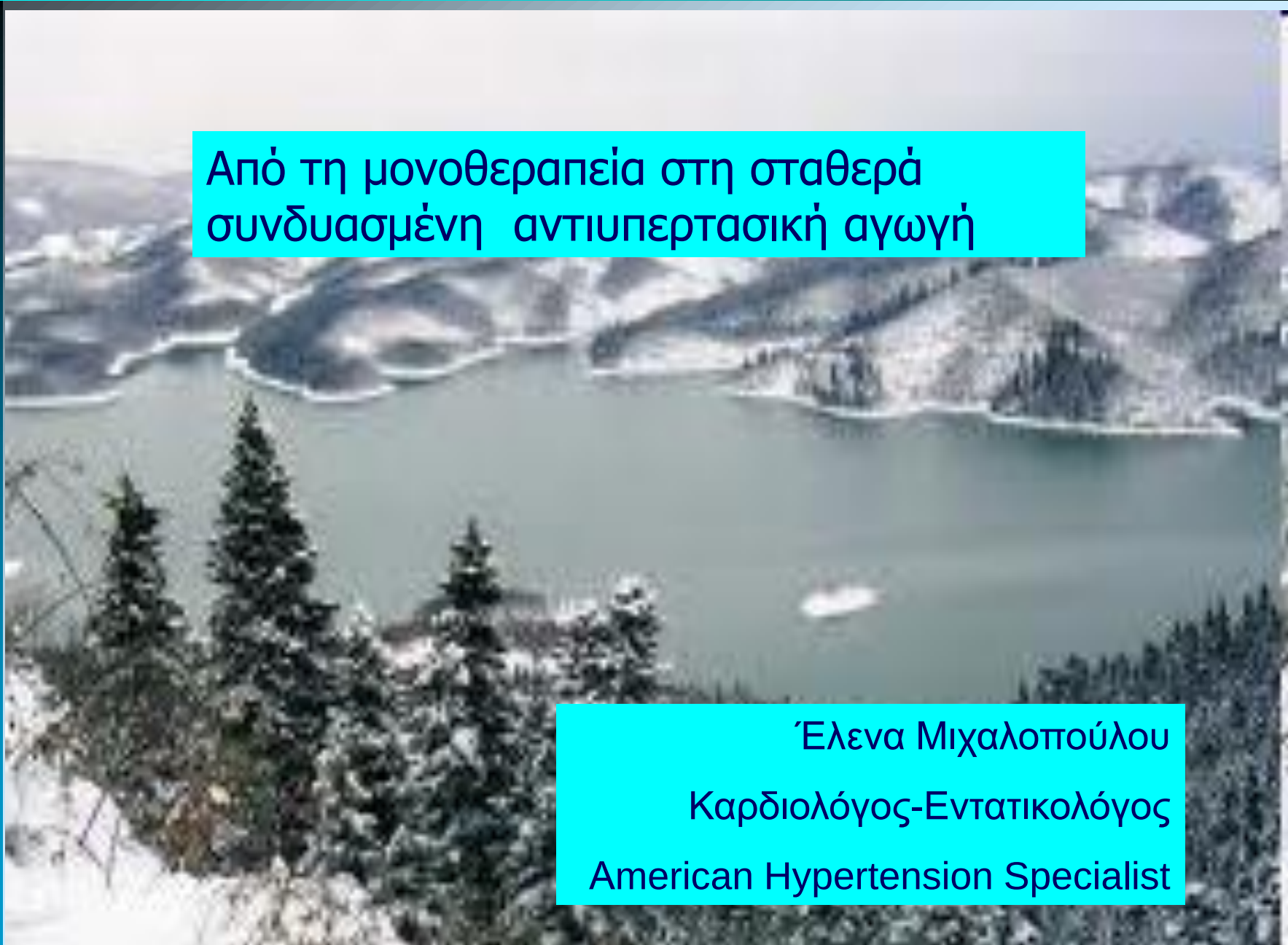




Από τη μονοθεραπεία στη σταθερά
συνδυασμένη αντιυπερτασική αγωγή

Έλενα Μιχαλοπούλου
Καρδιολόγος-Εντατικολόγος
American Hypertension Specialist

Έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής;



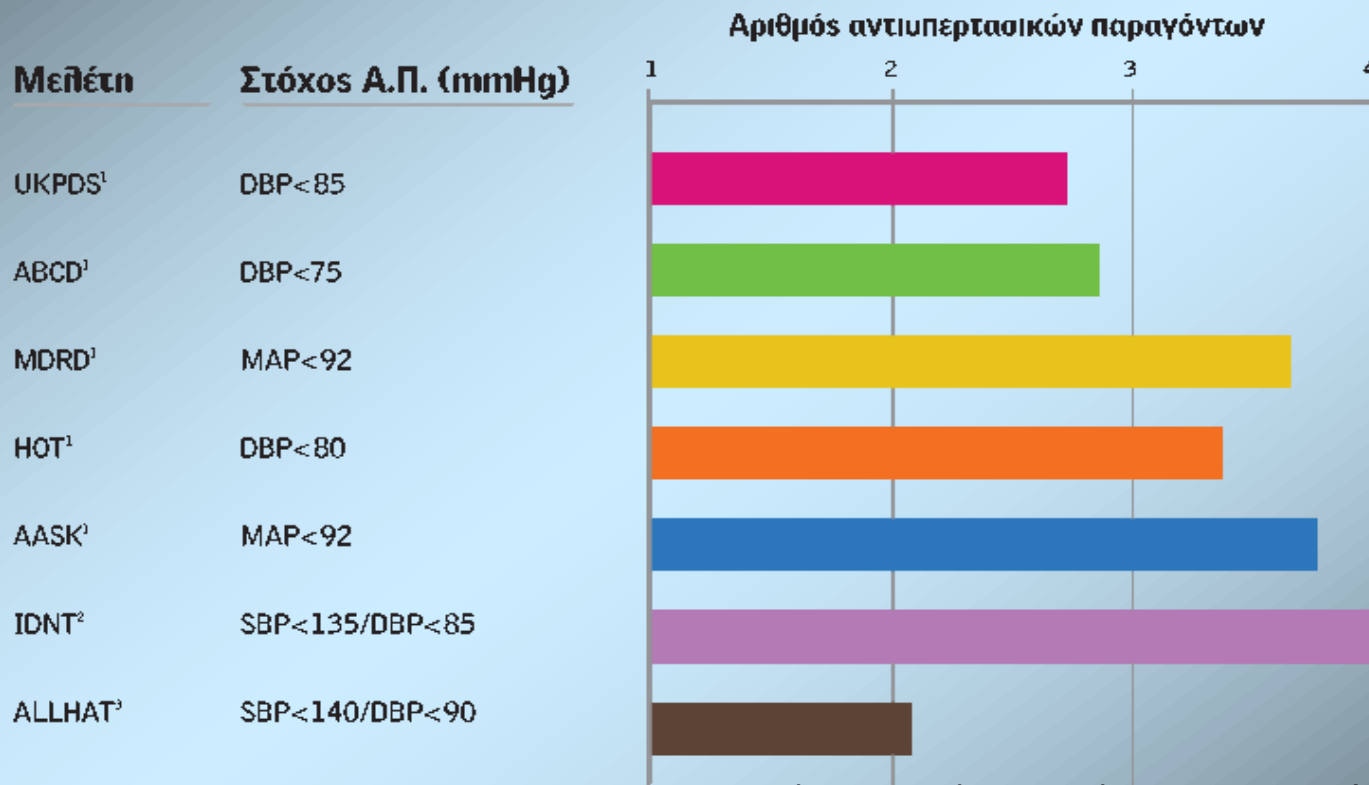
Other risk factors, OD or disease	Normal SBP 120-129 or DBP 80-84	High normal SBP 130-139 or DBP 85-89	Grade 1 HT SBP 140-159 or DBP 90-99	Grade 2 HT SBP 160-179 or DBP 100-109	Grade 3 HT SBP ≥180 or DBP ≥110
No other risk factors	No BP intervention	No BP intervention	Lifestyle changes for several weeks then drug treatment if BP uncontrolled	Lifestyle changes for several weeks then drug treatment if BP uncontrolled	Lifestyle changes + immediate drug treatment
1-2 risk factors	Lifestyle changes	Lifestyle changes for several weeks then drug treatment if BP uncontrolled	Lifestyle changes for several weeks then drug treatment if BP uncontrolled	Lifestyle changes for several weeks then drug treatment if BP uncontrolled	Lifestyle changes + immediate drug treatment
3 or more risk factors, MS, OD or diabetes	Lifestyle changes + immediate drug treatment	Lifestyle changes + immediate drug treatment	Lifestyle changes + drug treatment	Lifestyle changes + drug treatment	Lifestyle changes + immediate drug treatment
Diabetes	Lifestyle changes + immediate drug treatment	Lifestyle changes + immediate drug treatment	Lifestyle changes + drug treatment	Lifestyle changes + drug treatment	Lifestyle changes + immediate drug treatment
Established CV or renal disease	Lifestyle changes + immediate drug treatment	Lifestyle changes + immediate drug treatment	Lifestyle changes + immediate drug treatment	Lifestyle changes + immediate drug treatment	Lifestyle changes + immediate drug treatment

LIFESTYLE CHANGES

Η επιλογή της αντιυπερτασικής αγωγής συνυφαίνεται με:

- Διαστροφάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου
- Παρουσία βλάβης σπονδύλων, στόμων, κλινικός
Τα κύρια οφέλη της αντιυπερτασικής αγωγής
απορρέουν από αυτή καθ'εαυτή τη μείωση της ΑΠ
- Θεραπευτικούς παραγόντες
- Κόστος φαρμάκων εν συγκρίσει με την
αποτελεσματικότητα, ανοχή και καρδιοπροστασία

Πολλαπλοί αντι-υπερτασικοί παράγοντες συνήθως απαιτούνται για την επίτευξη τιμής στόχου αρτηριακής πίεσης



DBP: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση
 MAP: Μέση τιμή Α.Π.
 SBP: Συστολική Α.Π.

Bakris GL et al. Am J Kidney Dis. 2000;36(3):646-61.
 Lewis EJ et al. N Engl J Med. 2001;345:851-60.
 Cushman WC et al. J Clin Hypertens. 2002;4:393-404.

Στη μονοθεραπεία ανταποκρίνεται το 40% των ασθενών
 κυρίως σταδίου Ι. Για την επίτευξη των επιθυμητών τιμών συχνά απαιτείται συνδυαστική αγωγή

Η βέλτιστη αντιυπερτασική στόχευση

ESC /ESH 2007

**Συνδυασμένη αγωγή σε υπερτασικούς με υψηλά
επίπεδα ΑΠ
ή σε υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο(ΣΔ,ΒΟΣ,ιστορικό
καρδιαγγειακής,νεφρικής νόσου)**

JNC 7 συνιστά:

**Αν ΣΑΠ >20 mm Hg, ΔΑΠ >10 mm Hg άνωθεν των
επιθυμητών τιμών
είναι ορθολογικό να ξεκινήσουμε με
2 φαρμακευτικούς παράγοντες**

**<140/90
mm Hg**

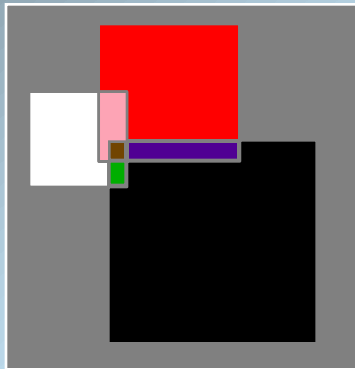
Hypertension. 2003;42(6):1206-1252.

**<130/80 mm Hg σε
διαβητικούς
ή σε πάσχοντες από
καρδιαγγειακή /νεφρική
νόσο**

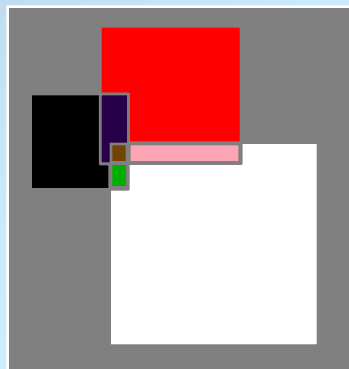
Πολυδύναμη παθοφυσιολογική αντιμετώπιση

Διαφορετική συμμετοχή των παθογενετικών μηχανισμών

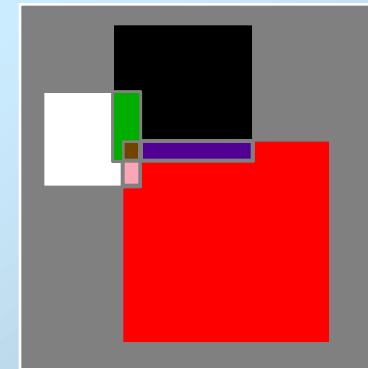
Ασθενής Α

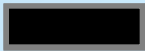


Ασθενής Β



Ασθενής Γ



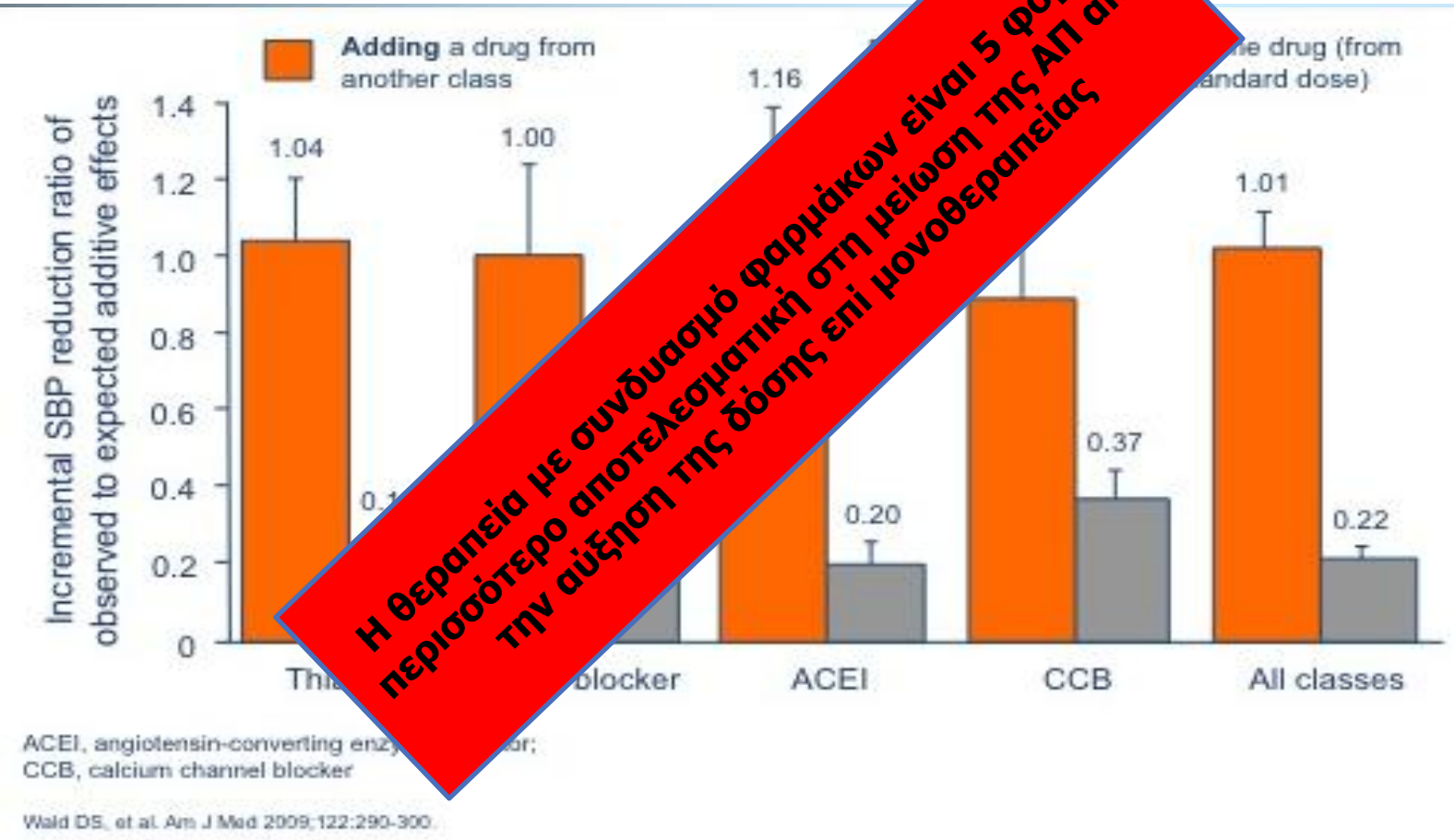
-  Διέγερση συμπαθητικού συστήματος
-  Αυξημένη απάντηση του RAAS
-  Αλατοεξαρτώμενη υπέρταση

Το σκεπτικό της συνδυαστικής αγωγής

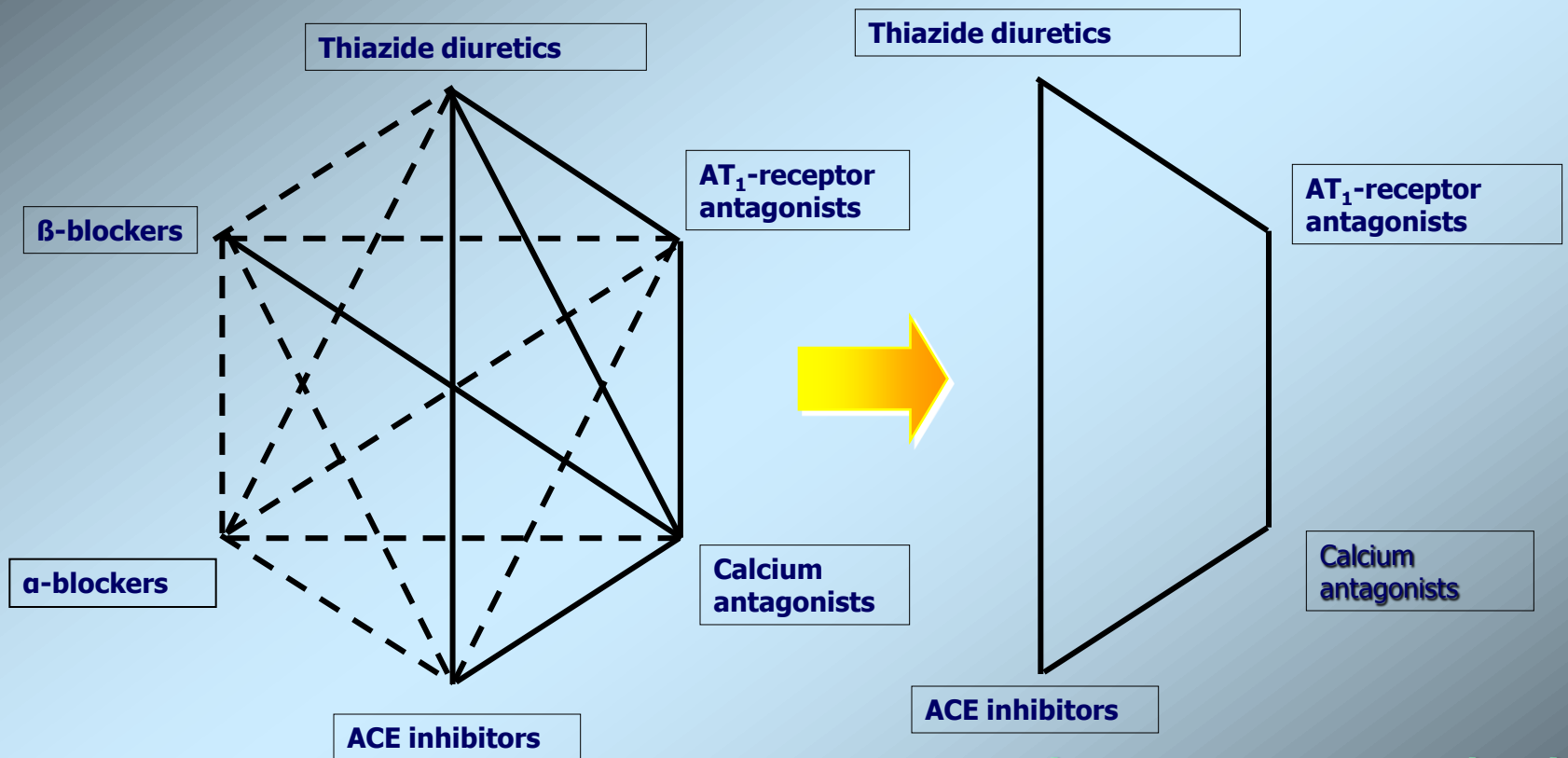
- Αύξηση αποτελεσματικότητας
 - Συνεργικά και αλληλοτιθέμενα οφέλη
 - Δράση σε διαφορετικές παθοφυσιολογικές οδούς
 - Άρση της αναδραστικής ενεργοποίησης αντιρροπιστικών μηχανισμών
- Μείωση ανεπιθύμητων ενεργειών
 - Χαμηλότερες δόσεις –Μείωση των δοσο-εξαρτώμενων παρενεργειών

Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials

David S. Wald, MD, Malcolm Law, FRCP, Joan K. Morris, PhD, Jonathan P. ... Nicholas J. Wald, FRS



2007 ESH/ESC Guidelines : Combinations



- Βέλτιστη αντιυπερτασική δράση
- Καρδιοπροστασία
- Καλύτερη ανεκτικότητα

2007 ESH/ESC Guidelines

Προτιμητέα φαρμακευτική αγωγή

Condition	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
Subclinical OD	LVH	→ ACEI / CA / ARB
	Asympt. atherosclerosis	→ CA / ACEI
	MA	→ ACEI / ARB
	Renal dysfunction	→ ACEI / ARB
Clinical Event	Previous stroke	→ any BP lowering agent
	Previous MI	→ BB / ACEI / ARB
	Angina pectoris	→ BB / CA
	CHF	→ D / BB / ACEI / ARB / antialdo
	AF (recurrent)	→ ARB / ACEI
	AF (permanent)	→ BB / nonDHCA
	ESRF/proteinuria	→ ACEI / ARB / loop D
	PAD	→ CA

Οι αναστολείς RAAS agents ασκούν μεταβολικώς ουδέτερη δράση

	Diuretics	Beta-blockers	ACE inhibitors	Calcium channel blockers	Angiotensin-receptor blockers
Mean arterial pressure	↓	↓	↓	↓	↓
Lipid profile	Unfavourable	Unfavourable	Neutral	Neutral	Neutral
Insulin resistance	↑ or ↔	↑	↓	↔	↓
Primary prevention	✓	✗	✓	✓ (non-DHPs)	Some evidence
Secondary prevention	Limited	✓	✓	✓ (non-DHPs)	Some evidence

↓ Decrease
 ↑ Increase
 ↔ No effect
 ✓ Evidence for efficacy
 ✗ No evidence for efficacy

Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Associated Cough: Deceptive Information from the *Physicians' Desk Reference*

Sripal Bangalore, MD, MHA,^a Sunil Kumar, MD,^b Franz H. Messerli, MD^b

^aBrigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Mass; ^bSt. Luke's Roosevelt Hospital, Columbia University College of Physicians & Surgeons, New York, NY.

ABSTRACT

BACKGROUND:

(ACE) inhibitors

with reported

METHODS:

We

about random

ACE inhibitor

due to cough

withdrawal rates

due to cough

were abstracted.

RESULTS:

One hundred

twenty-five

studies that

satisfied our

inclusion criteria

enrolled 198,130

patients.

The pooled

weighted incidence

of cough for

enalapril was

11.48% (95%

confidence interval

[CI], 9.54%

to 13.41%),

which was

ninefold greater

compared to the

Ο βήχας από α-ΜΕΑ εμφανίζεται συχνότερα από ό,τι αναγράφεται στο φύλλο ενημέρωσης ιατρών και ασθενών

withdrawal rates due to cough were abstracted.

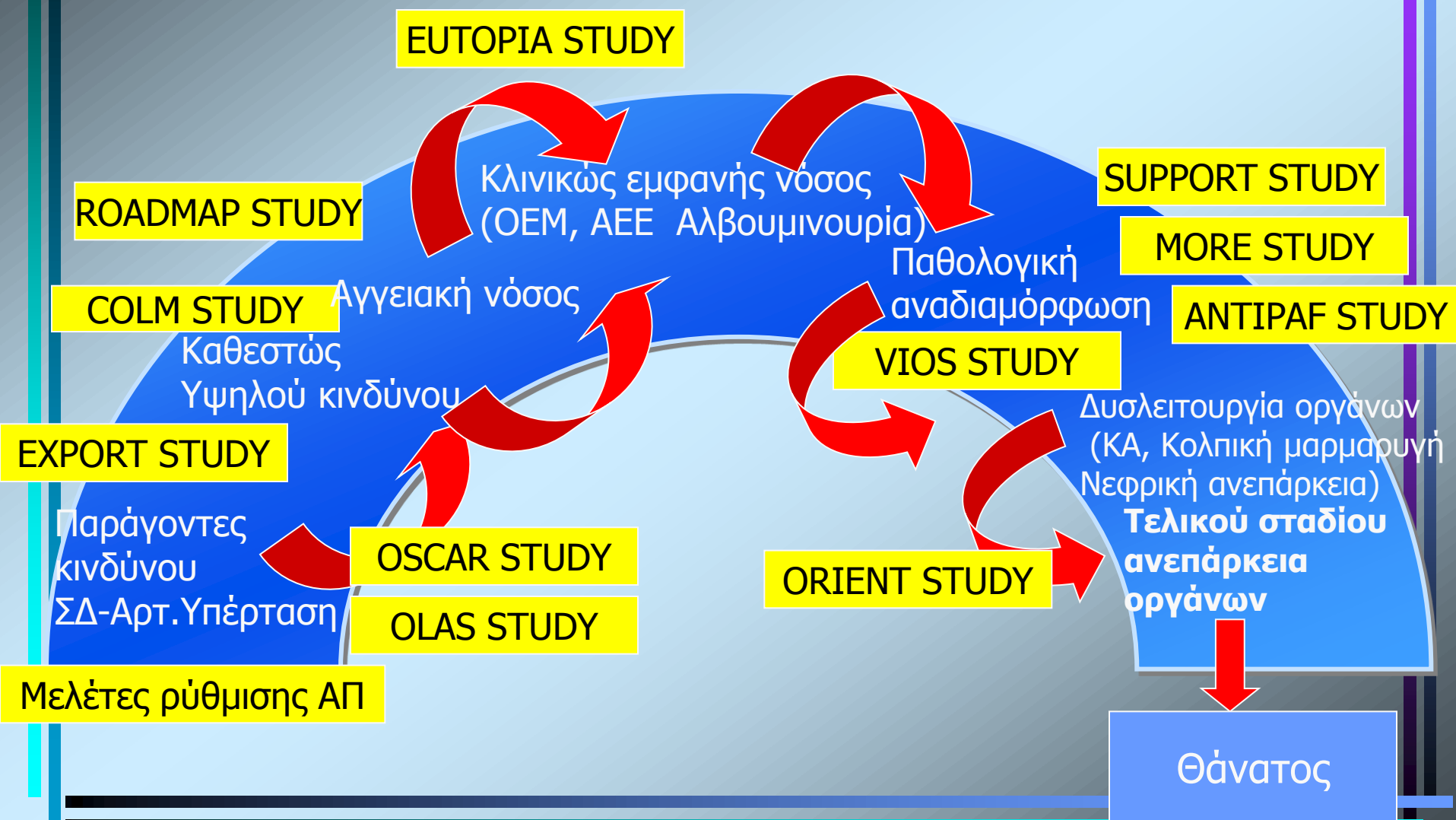
RESULTS: One hundred twenty-five studies that satisfied our inclusion criteria enrolled 198,130 patients. The pooled weighted incidence of cough for enalapril was 11.48% (95% confidence interval [CI], 9.54% to 13.41%), which was ninefold greater compared to the reported rate in the *PDR*/drug label (1.3%). The pooled weighted withdrawal rate due to cough for enalapril was 2.57% (95% CI, 2.40-2.74), which was 31-fold greater compared to the reported rate in the *PDR*/drug label (0.1%). The incidence of cough has increased progressively over the last 2 decades with accumulating data, but it has been reported consistently several-fold less in the *PDR* compared to the RCTs. The results were similar for most other ACE inhibitors.

CONCLUSION: The incidence of ACE inhibitor-associated cough and the withdrawal rate (the more objective metric) due to cough is significantly greater in the literature than reported in the *PDR*/drug label and is likely to be even greater in the real world when compared with the data from RCTs. There exists a gap between the data available from the literature and that which is presented to the consumers (prescribing physicians and patients).

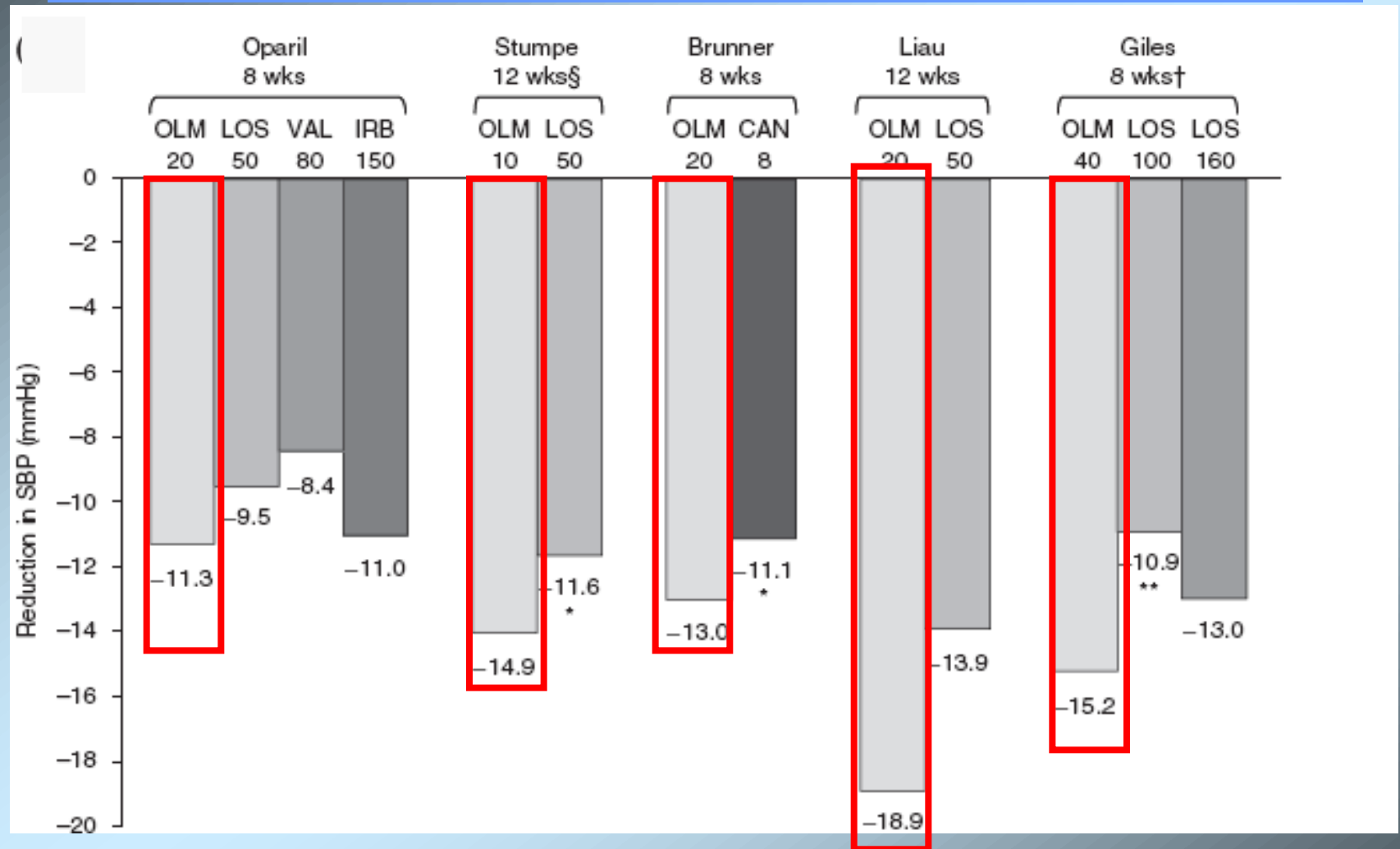
© 2010 Elsevier Inc. All rights reserved. • *The American Journal of Medicine* (2010) 123, 1016-1030

KEYWORDS: Angiotensin-converting enzyme inhibitors; Clinical trials; Cough; Incidence; Withdrawal

Olmesartan στις κλινικές δοκιμές

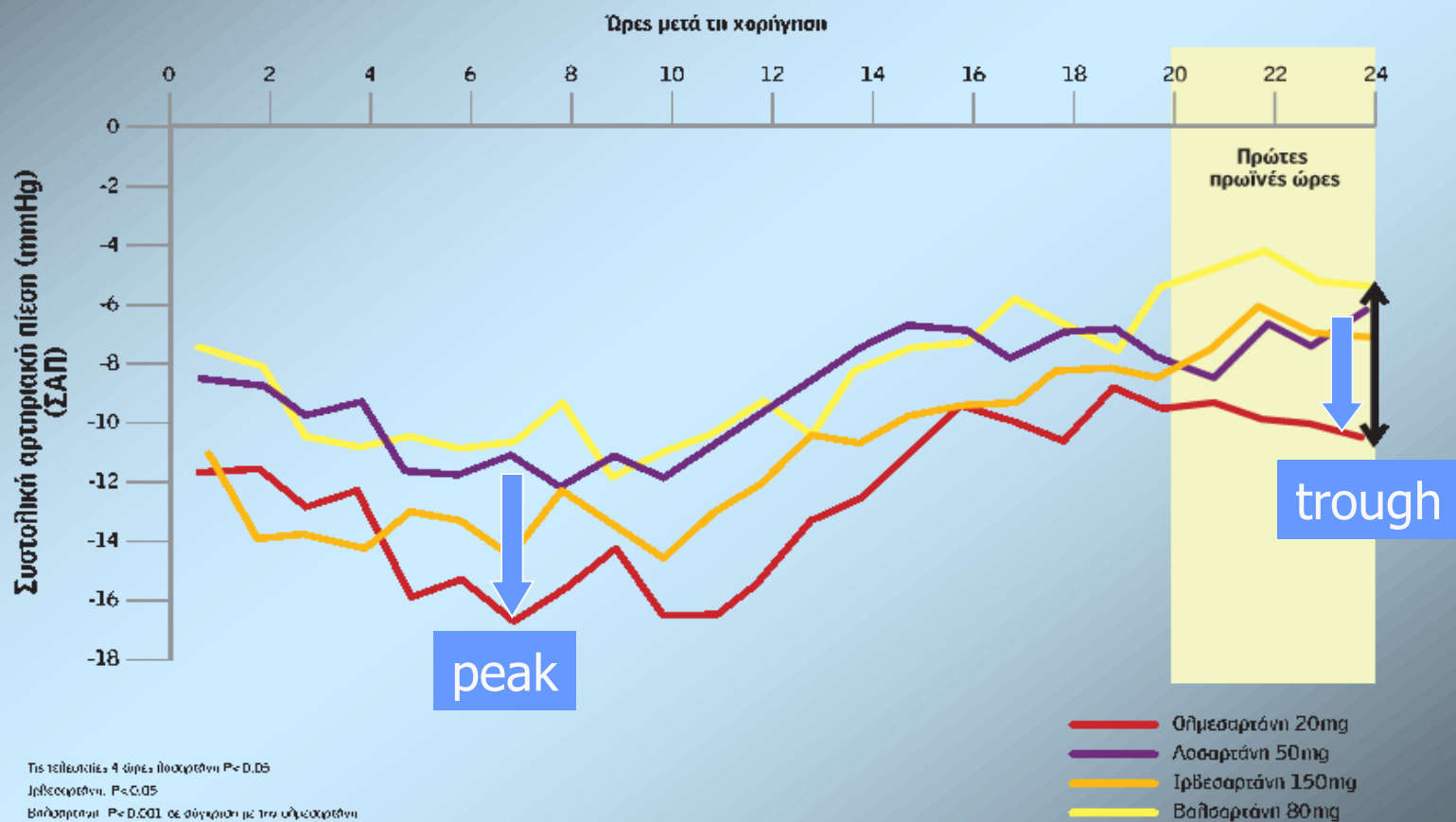


Η μείωση της ΣΑΠ Μονοθεραπεία με ολμεσартάνη



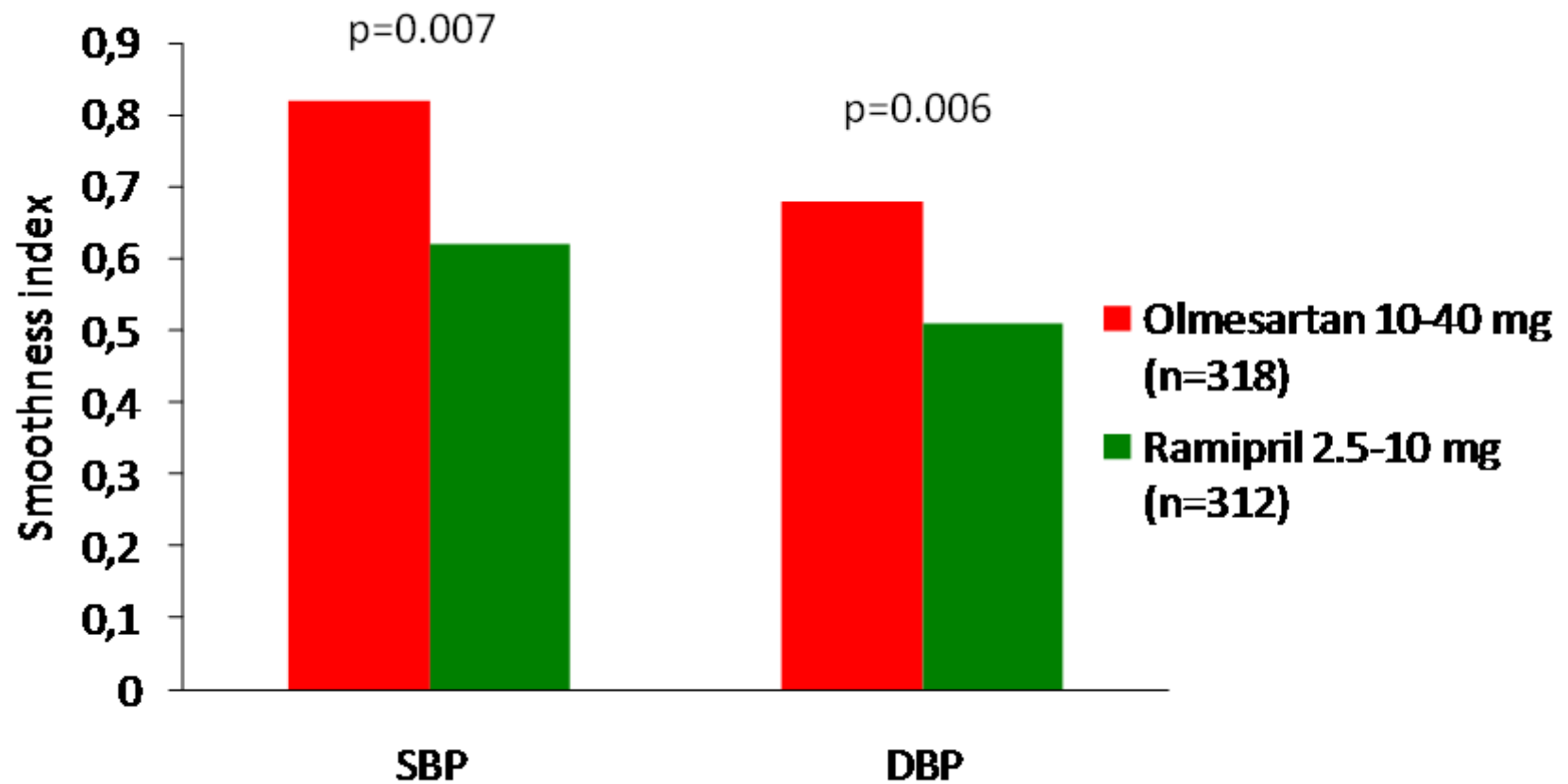
Υπερτασικοί χωρίς συν-νοσηρότητες

Ολμεσαρτάνη έναντι βαλσαρτάνης, λοσαρτάνης και ιρμπεσαρτάνης: μειώσεις στη ΣΑΠ σε 24-ωρη καταγραφή

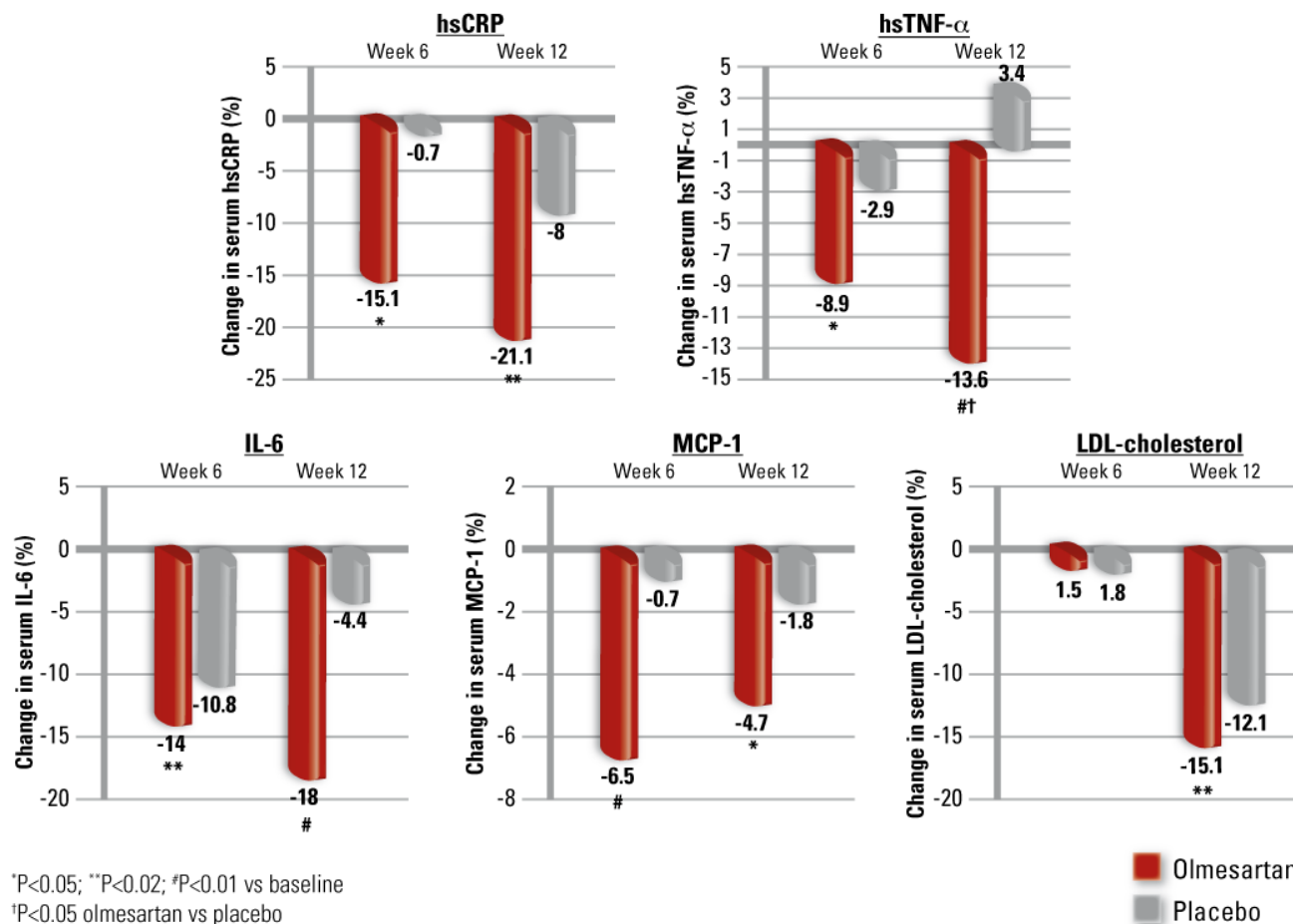


Smith DH et al. Am J Cardiovasc Drugs. 2005;5:41-50.

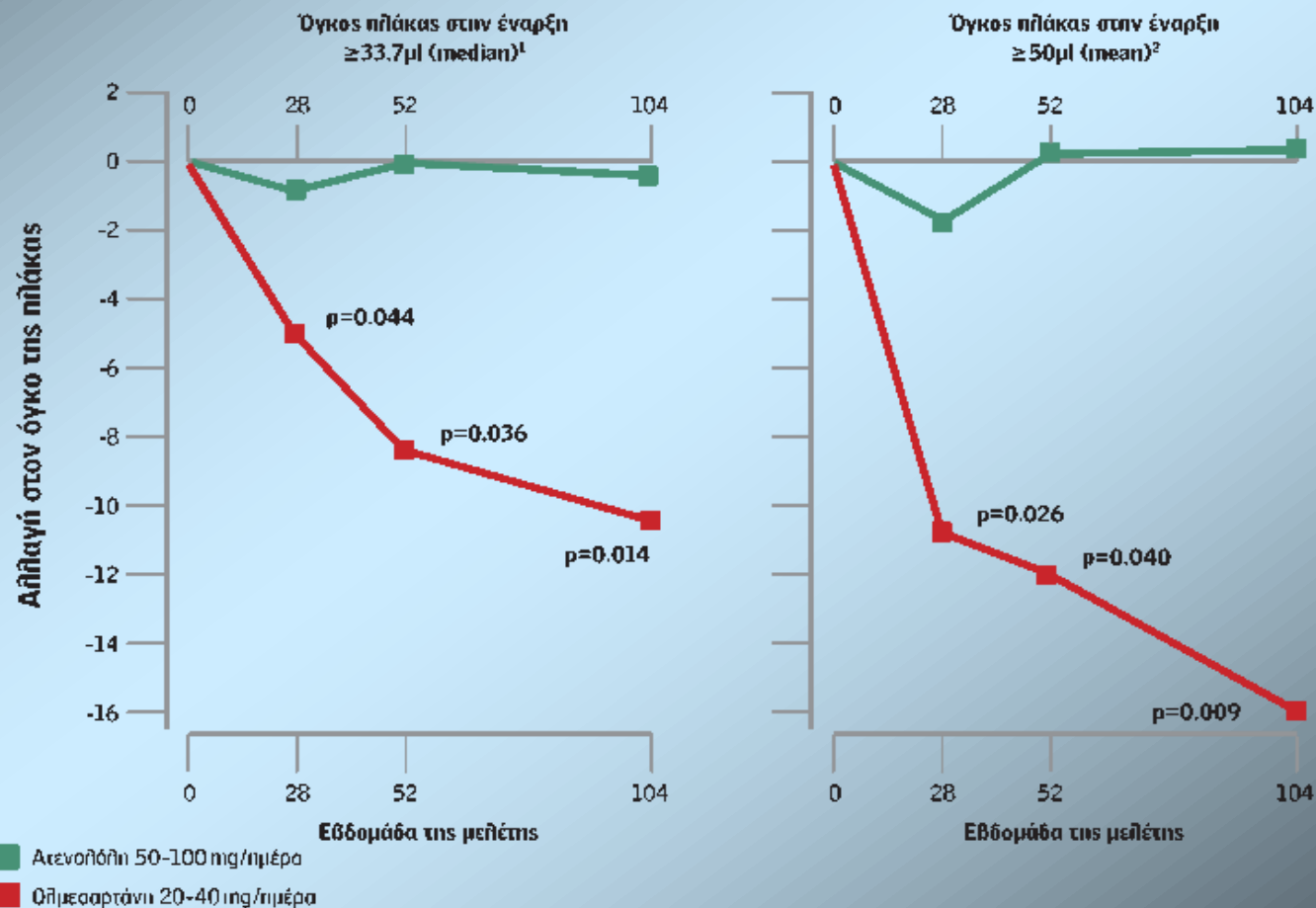
Smoothness index



Ευτορία: η ολμεσαρτάνη μείωσε τους φλεγμονώδεις δείκτες σε υψηλού αγγειακού κινδύνου ασθενείς



Μελέτη MORE : ο μέσος όγκος της αθηρωματικής πλάκας μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου

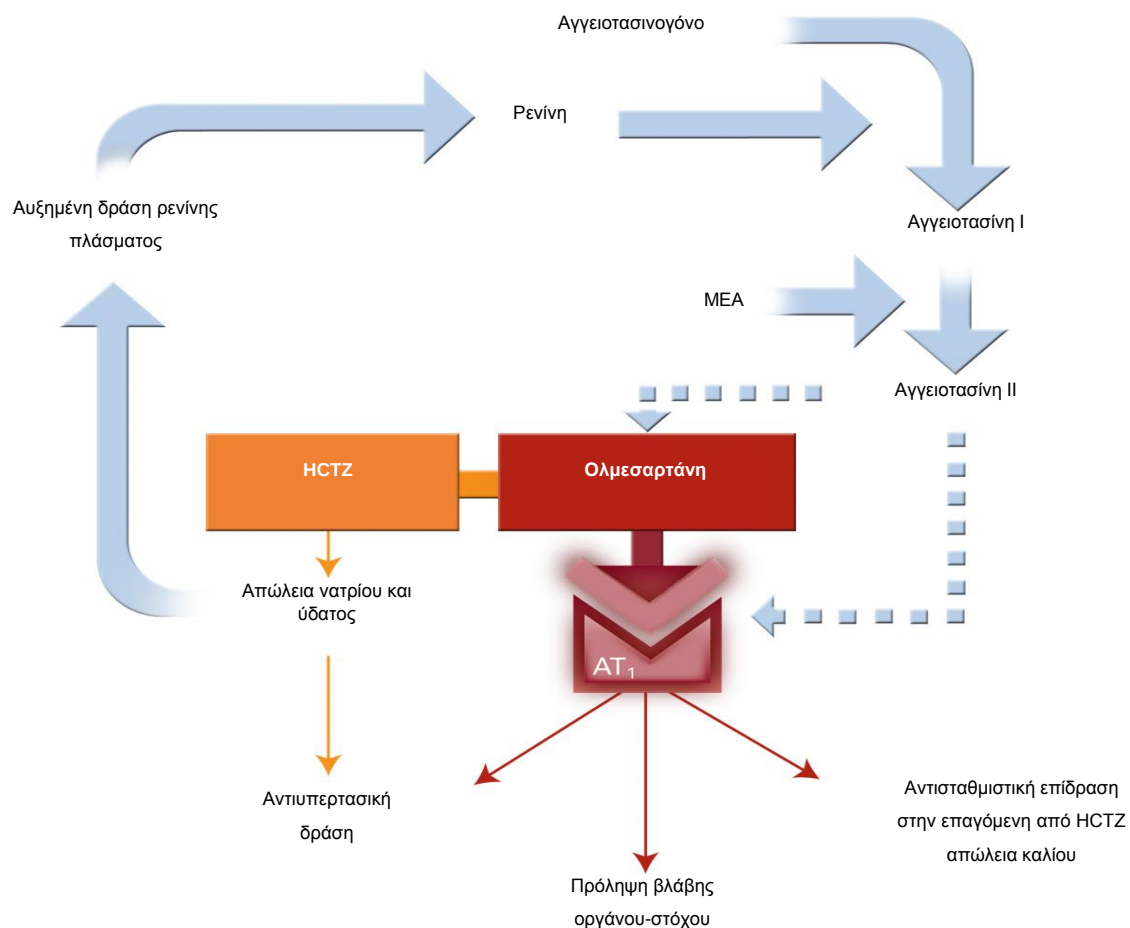


Stumpe KO et al. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2007;1:97–106.

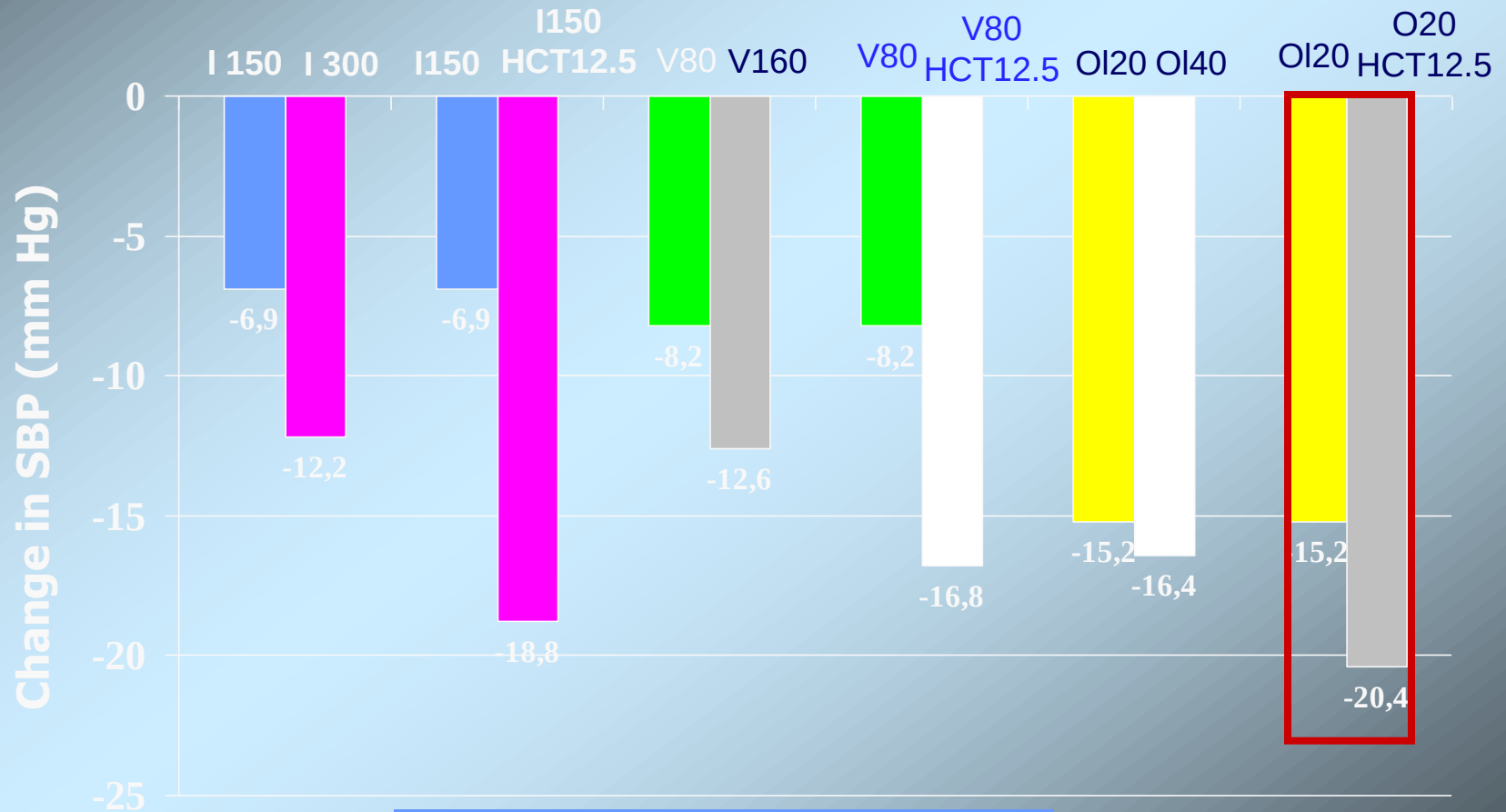
Διουρητικά



Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που δικαιολογούν τη συνδυαστική θεραπεία ARBs με θειαζιδικό διουρητικό

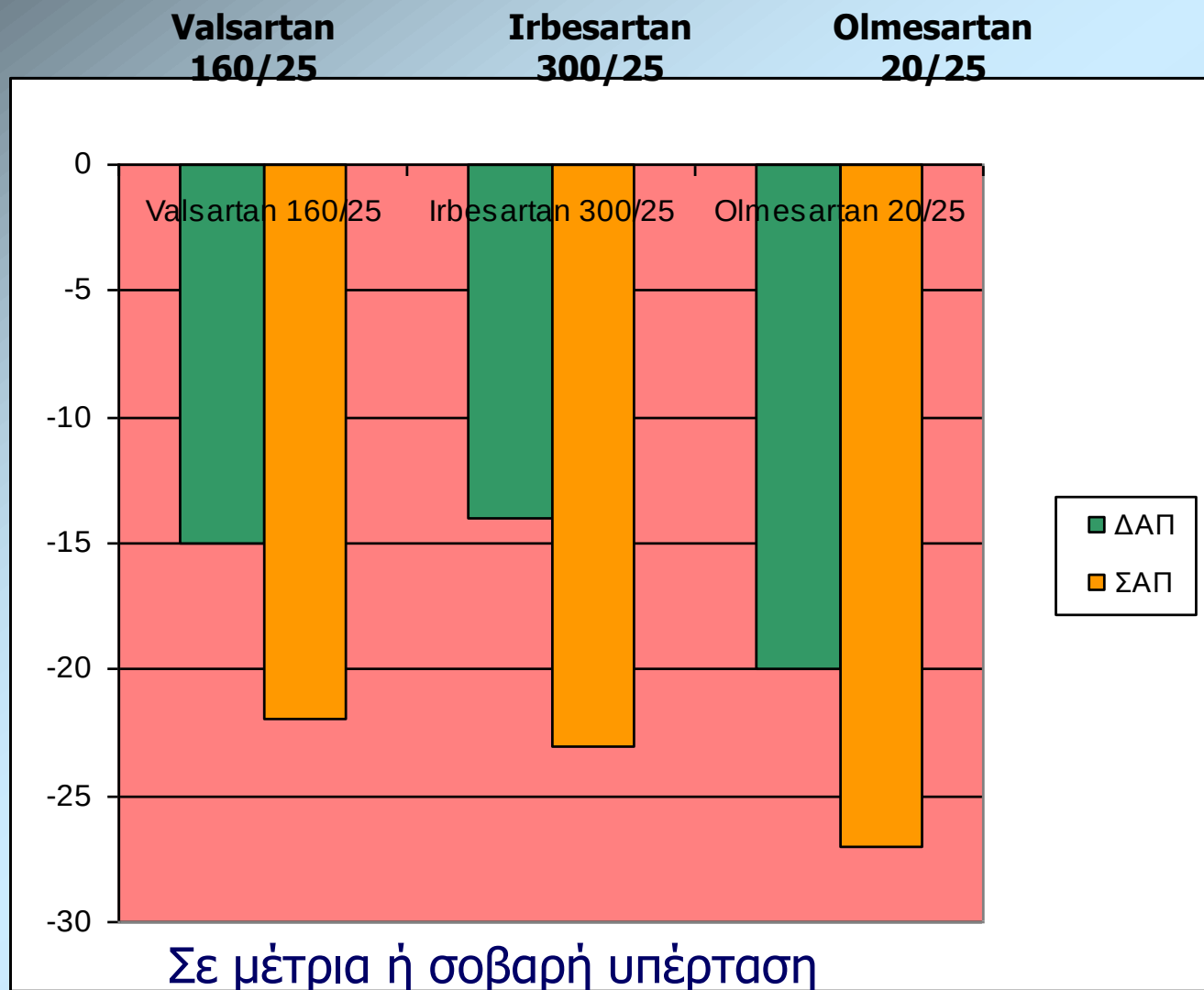


Αποτελεσματικότητα: αύξηση δόσης ή συνδυαστική θεραπεία?

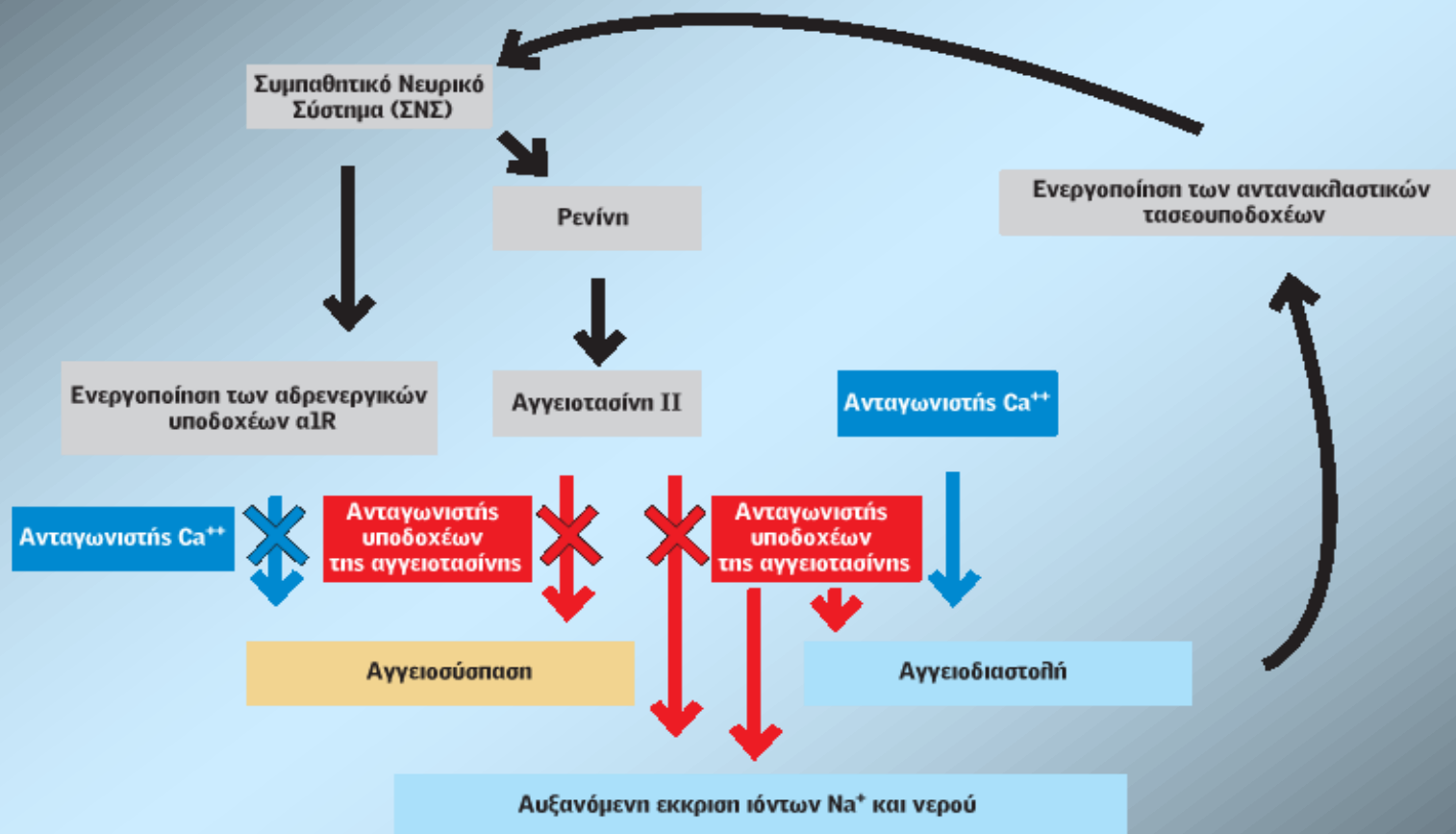


Πώς να αυξήσουμε το όφελος?

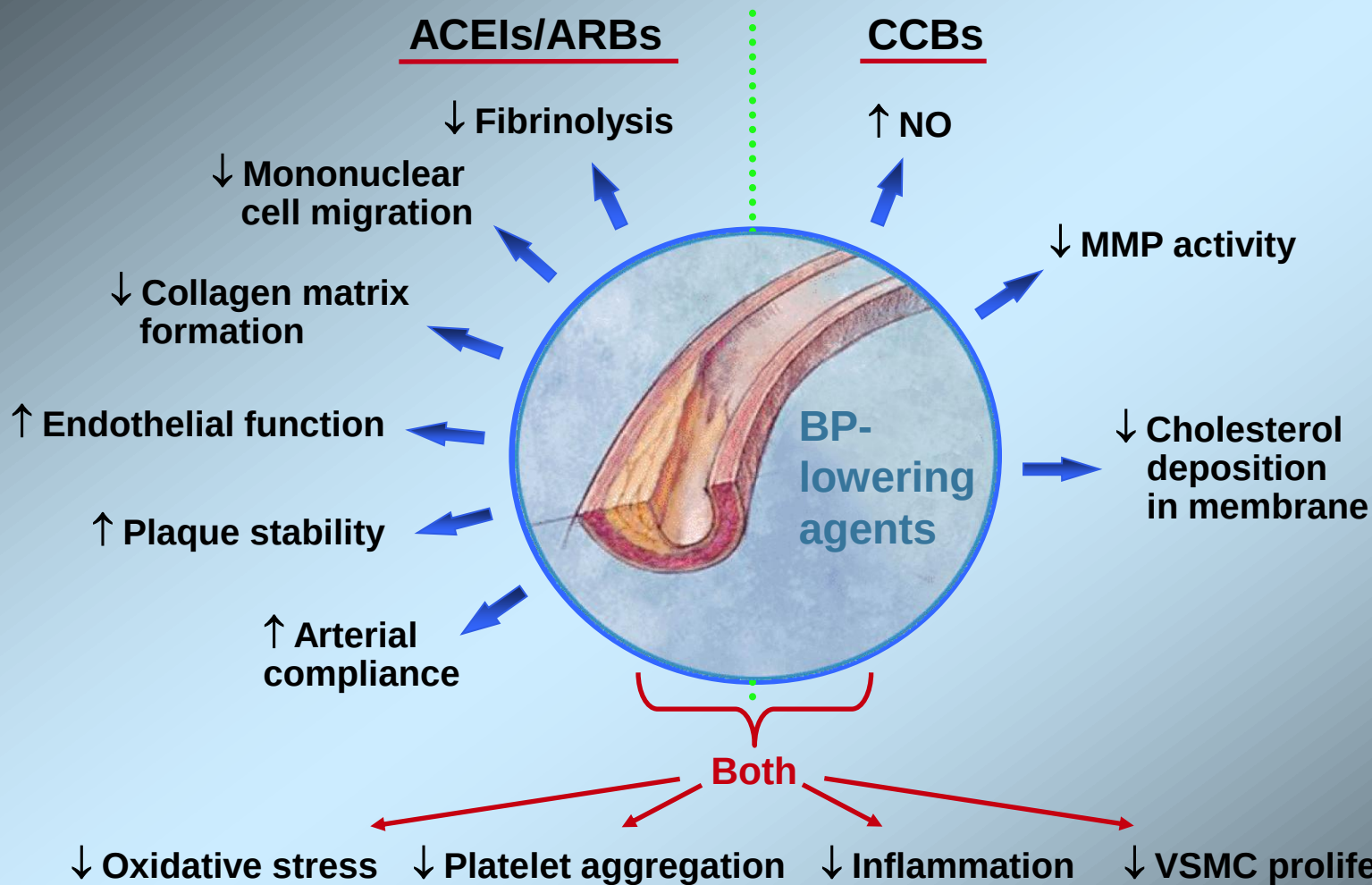
VENKETA META-ANALYSIS 2005



Ο συνδυασμός CCB-ARB, στοχεύει δύο βασικές αποτελεσματικές οδούς: συνέργεια για τη μείωση της ΑΠ

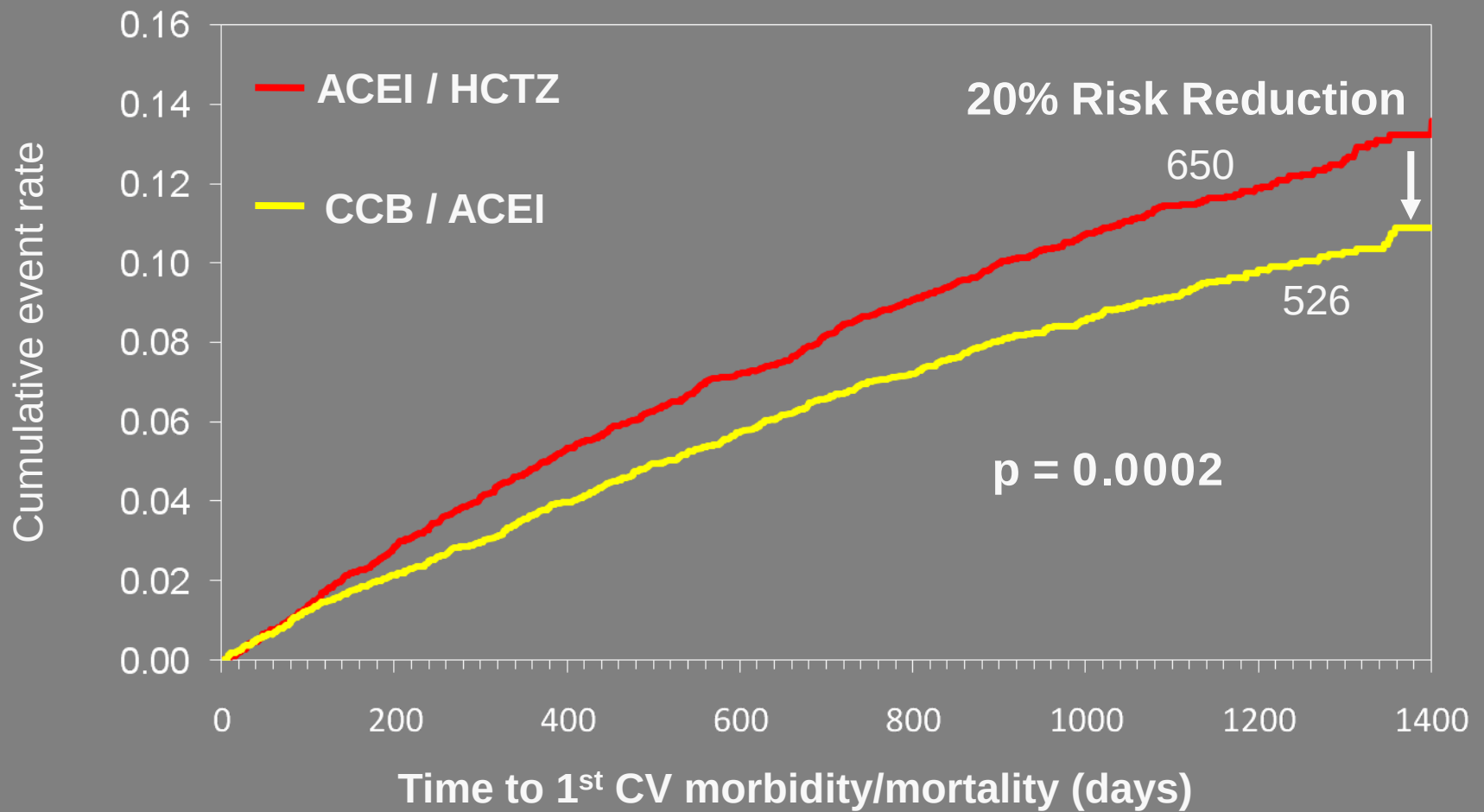


Δράσεις πέραν της μείωσης της ΑΠ



Lonn E et al. Eur Heart J Suppl. 2003;5(suppl A):A43-A48.
Wassman S and Nickenig G. Eur Heart J Suppl. 2004;6(suppl H):H3-H9.
MMP = matrix metalloproteinase Mason RP et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23:2155-63.

ACCOMPISH trial

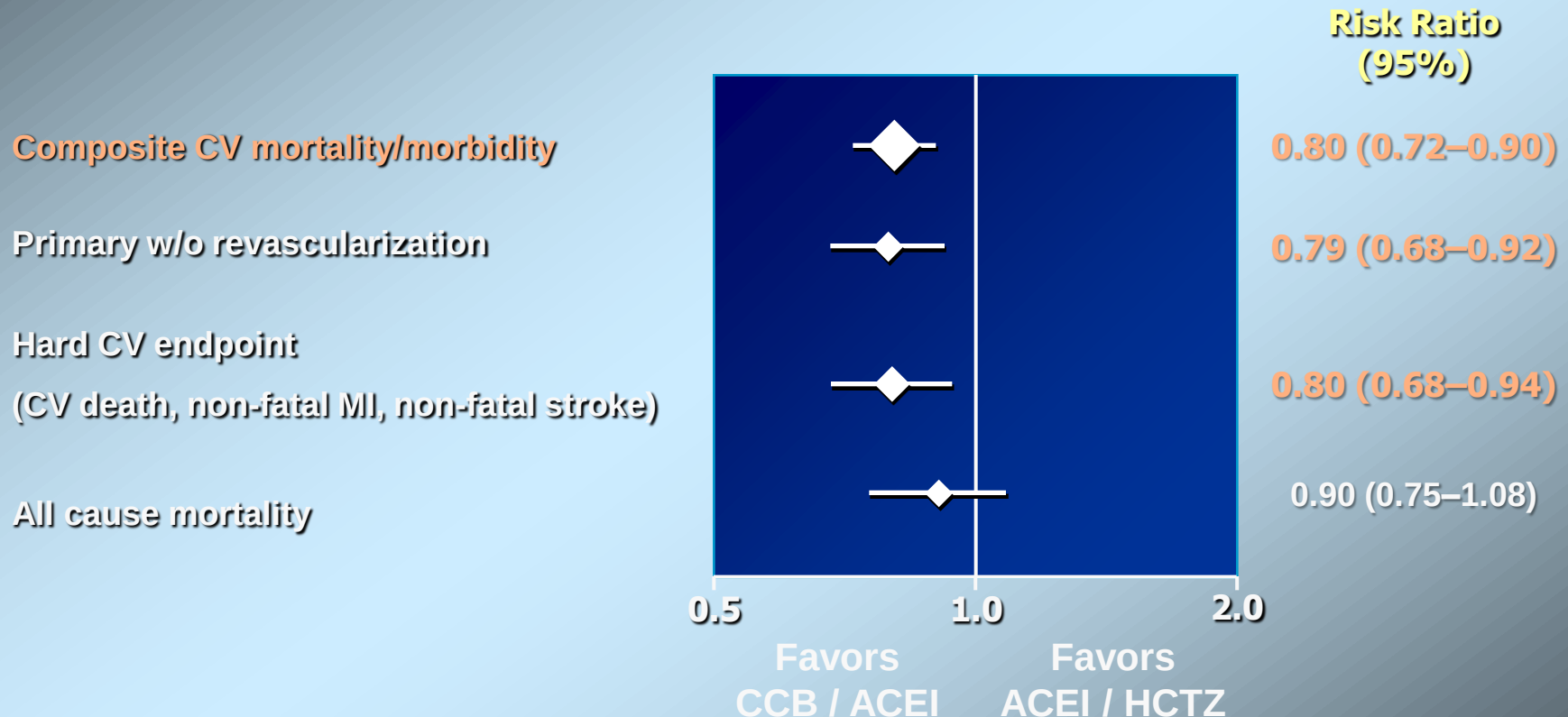


HR (95% CI): 0.80 (0.72, 0.90)

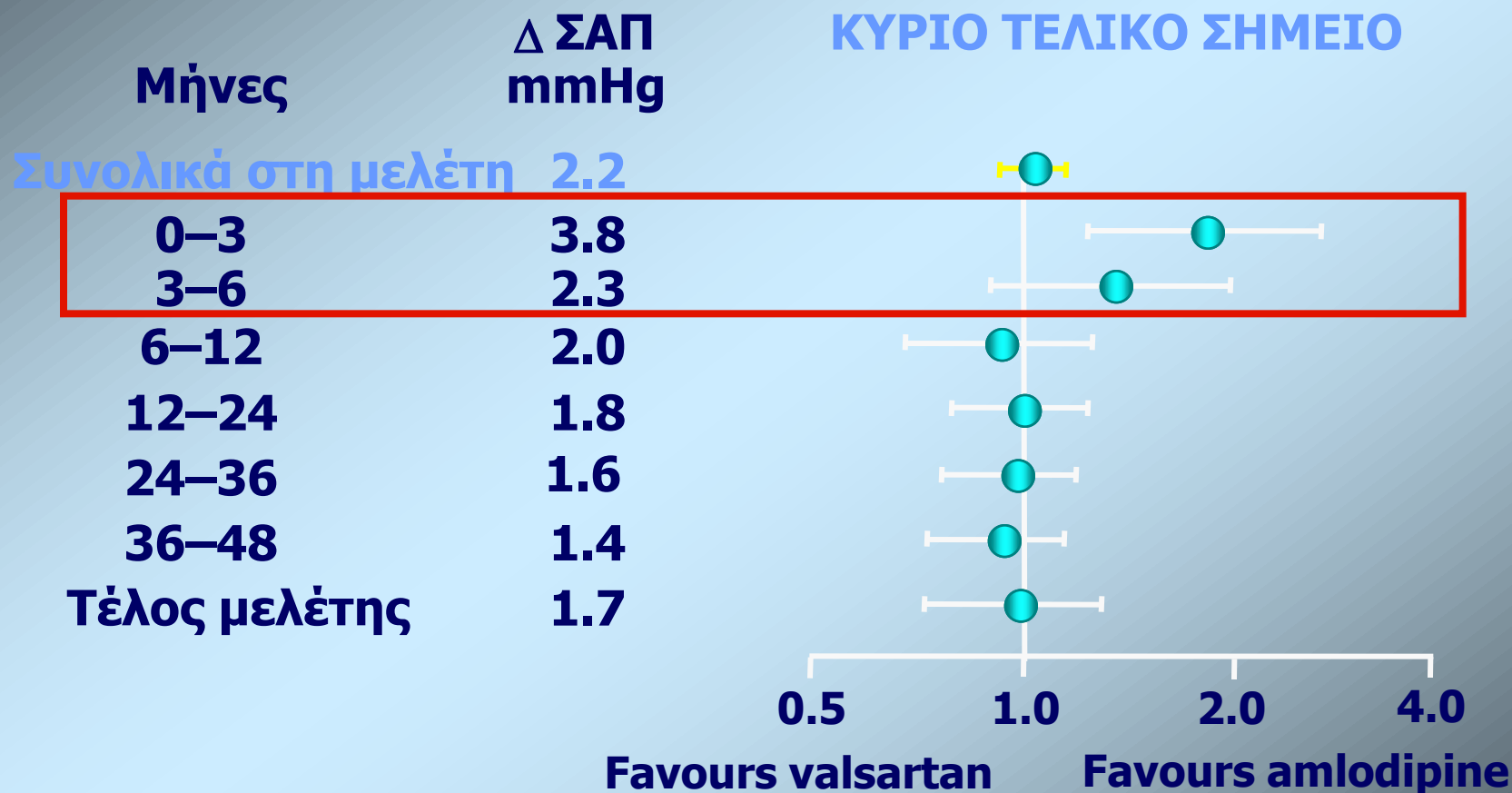
Καταληκτικά σημεία-ACCOMPLISH trial

Incidence of adjudicated primary endpoints, based upon cut-off analysis date 3/24/2008

(Intent-to-treat population)

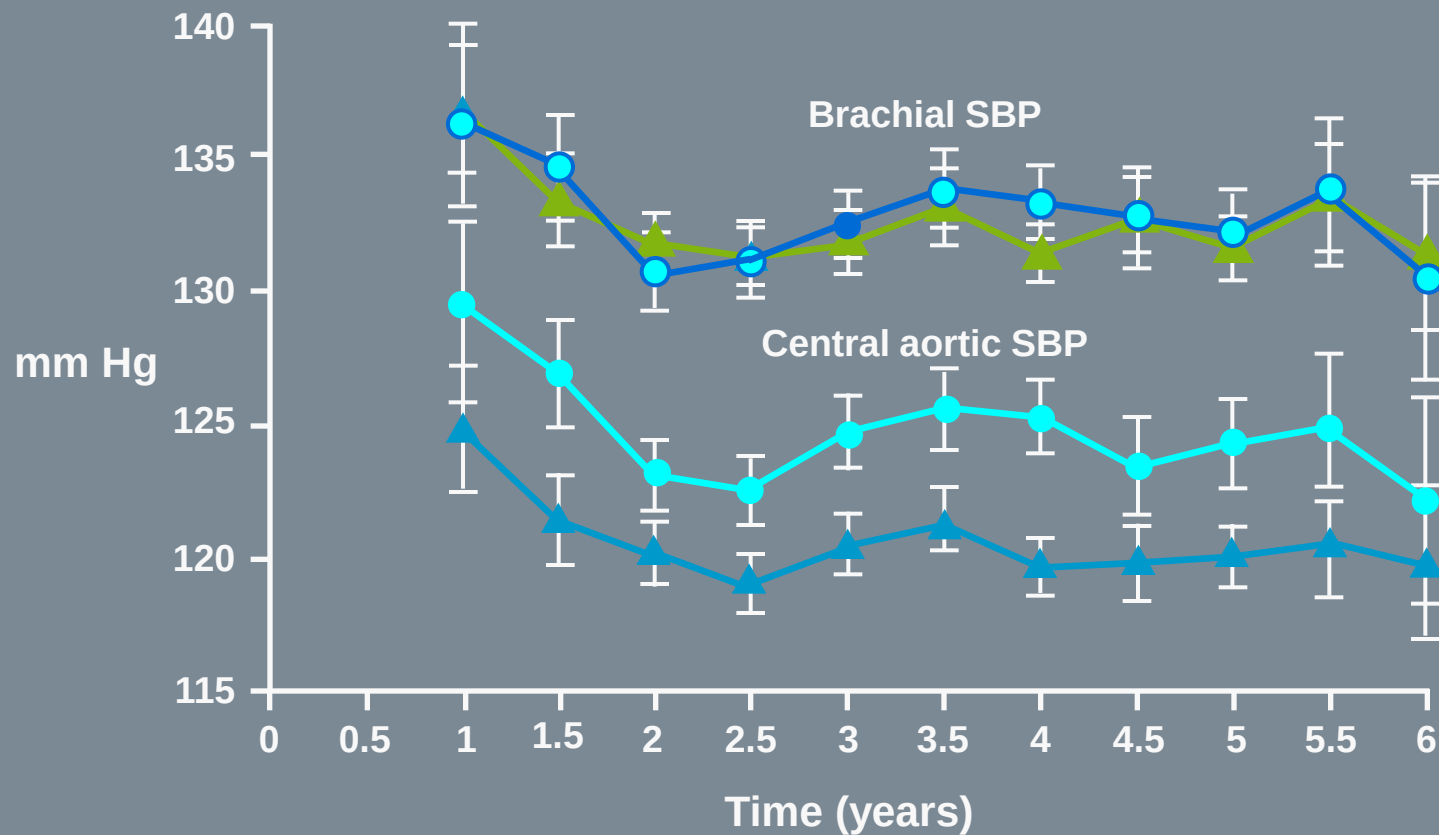


VALUE: Κύριο Καταληκτικό Σημείο και διαφορές στη ΣΑΠ, σε συγκεκριμένες χρονικές περιόδους



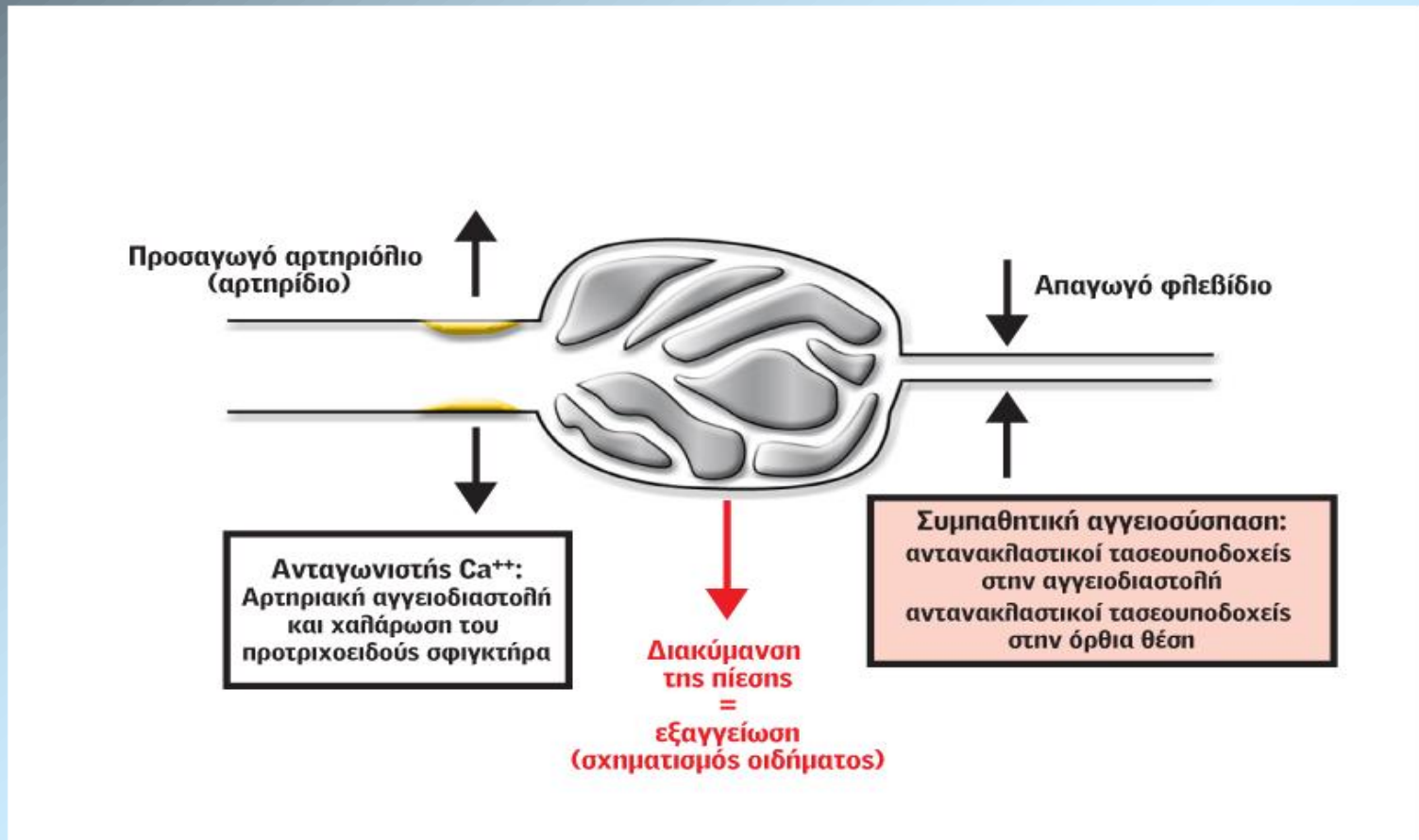
Julius S et al. *Lancet*. June 2004;363.

CAFÉ: Μείωση κεντρικής αορτικής πίεσης στον αρμό αμλοδιπίνης vs ατενολόλης



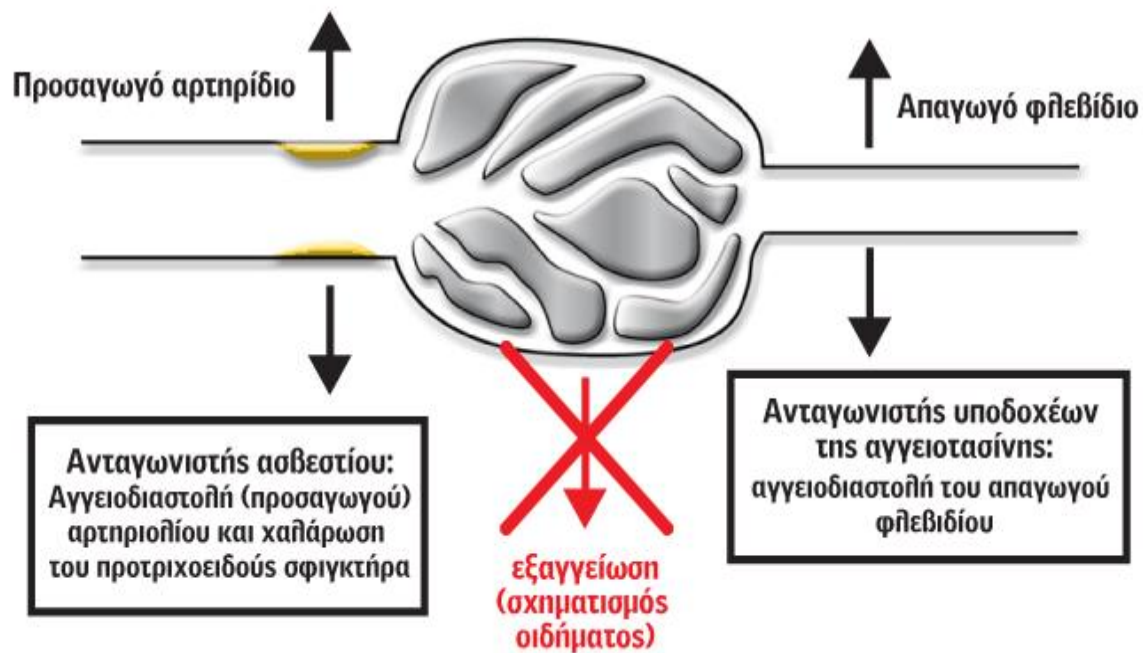
- ▲ Amlodipine ± perindopril
- Atenolol ± bendroflumethiazide

Ο συνδυασμός CCB-ARB, στοχεύει δύο βασικές αποτελεσματικές οδούς: συνέργεια για τη μείωση του οιδήματος



Fogari R J Hum Hypertens. 2007;21(3):220-4.

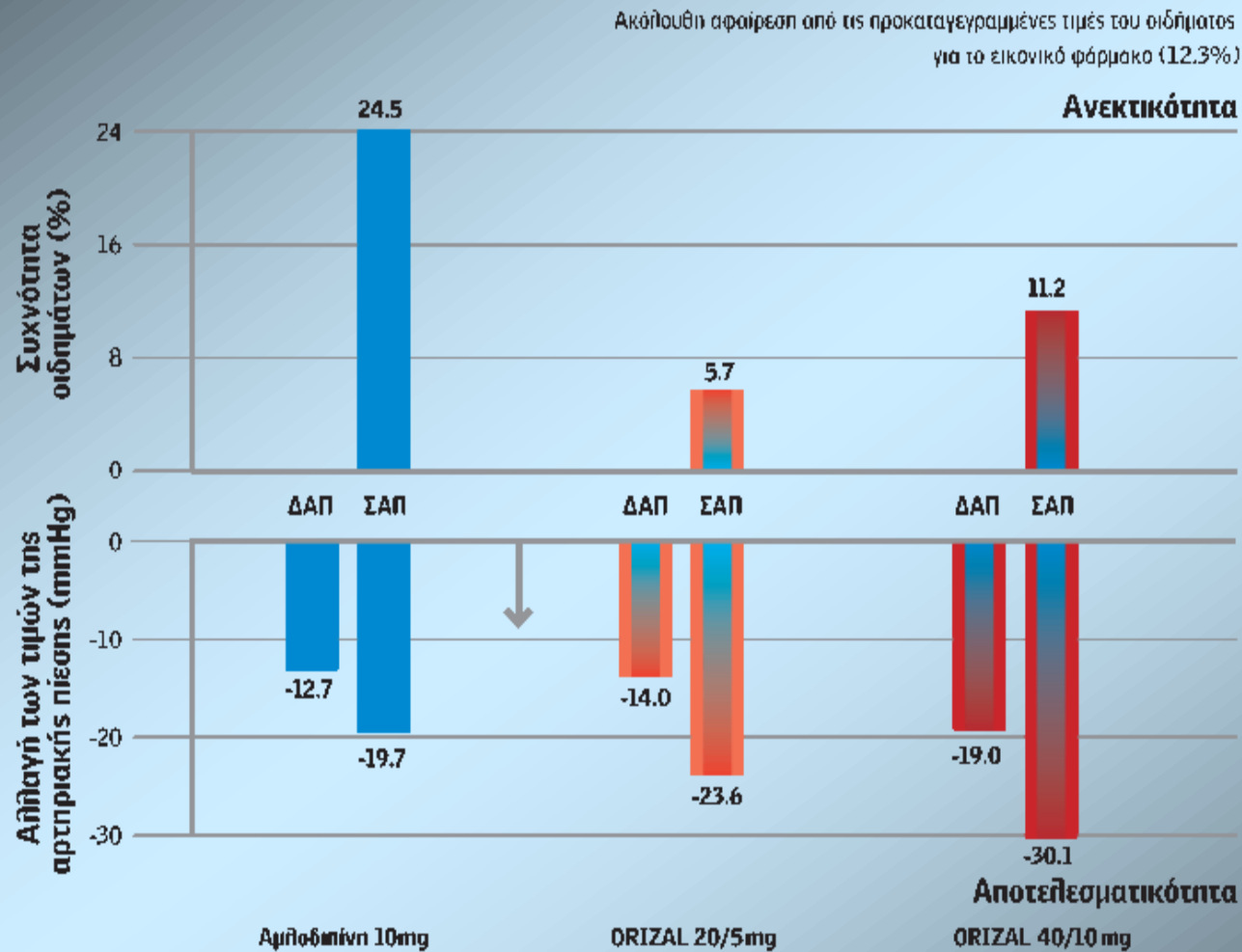
Gustafsson D. J Cardiovasc Pharmacol.1987;10 Suppl 1:S121-31.



Fogari R J Hum Hypertens. 2007;21(3):220-4.

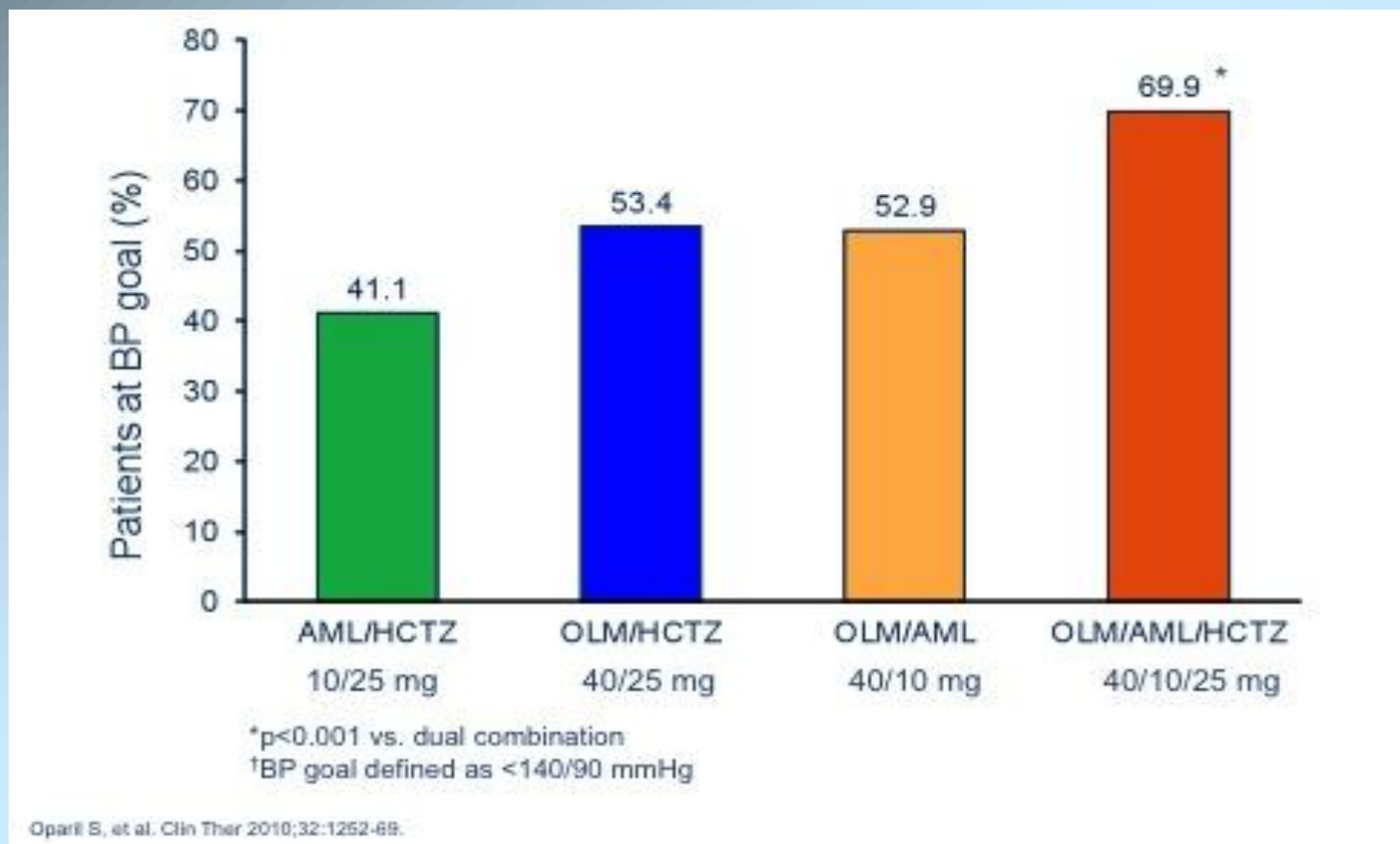
Gustafsson D. J Cardiovasc Pharmacol.1987;10 Suppl 1:S121-31.

Η προσθήκη της ολμεσαρτάνης σε 10mg αμλοδιπίνης προκαλεί δόσο-εξαρτώμενη μείωση του οιδήματος



P=0.011 έναντι μονοθεραπείας με αμλοδιπίνη 10mg

Μελέτη TRINITY η ισχύς εν τη ενώσει



2011

Summary of antihypertensive drug treatment

Aged over 55 years or
black person of
African or Caribbean
family origin of any
age

Aged under
55 years

A

C²

Step 1

A + C²

Step 2

A + C + D

Step 3

Step 4

Resistant hypertension

**A + C + D + consider further diuretic^{3,4} or
alpha- or
beta-blocker⁵**

Consider seeking expert advice

Key

A – ACE inhibitor or low-cost angiotensin II receptor blocker (ARB)¹

C – Calcium-channel blocker (CCB)

D – Thiazide-like diuretic

Αναγνωρίζοντας τους παθογενετικούς μηχανισμούς

RAS inhibition +

High risk hypertensives

CCBs

Pre-diabetes

Metabolic syndrome

OR

Diuretics

Elderly

CKD

Diabetes

CHF

+ RAS inhibition

Stiffness type

- ↑ BP variability
(morning surge, day-to-day variability)
- ↑ Arterial stiffness
- CV disease

Volume Retention Type

- Nocturnal hypertension
(nondipper, riser)
- CKD, CHF
- ↑ Salt sensitivity
- ↑ Salt intake

**More than 2 drugs for
the majority of high
risk hypertensive
patients**

Kaplan J, JGIM 2010;4(5)

+ CCB

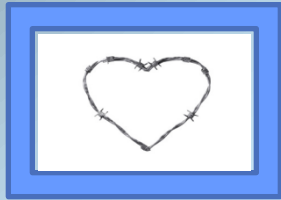
+ Diuretic

**Optimal 24h BP control
Cardiorenal protection**

Αναζητώντας τον ιδανικό συνδυασμό



Διουρητικά



β-αναστολείς



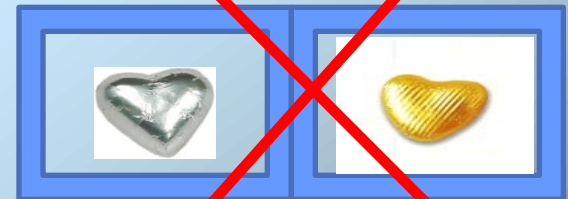
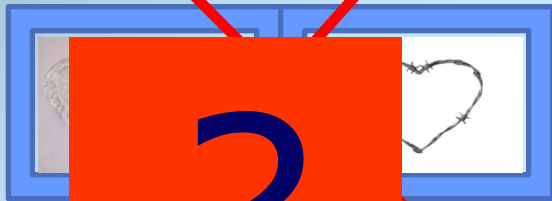
CCBs



α-MEA



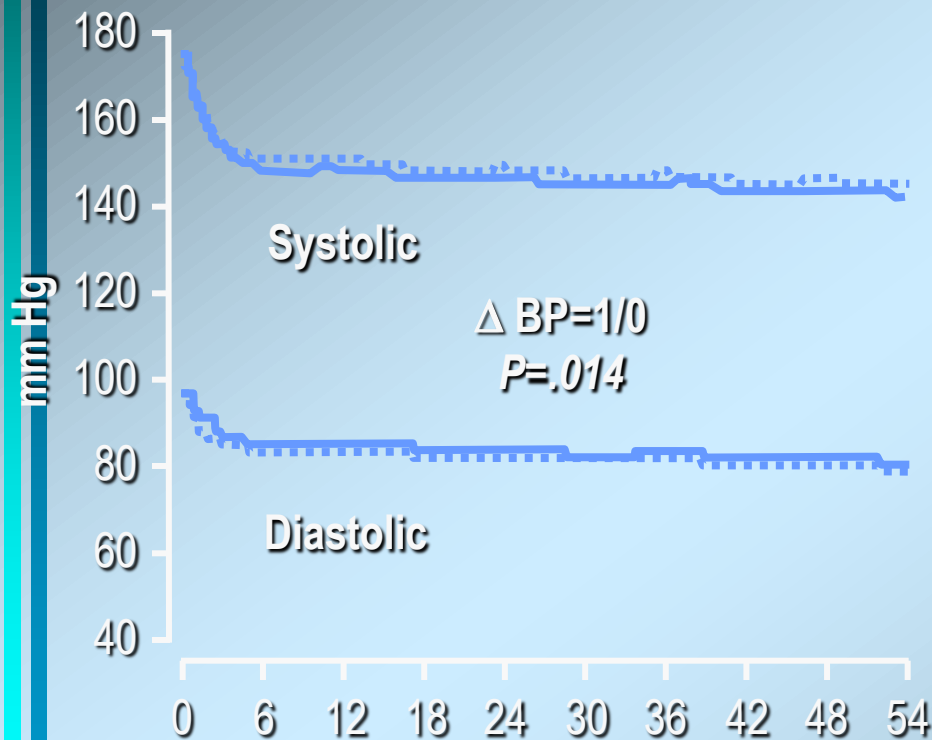
ARBs



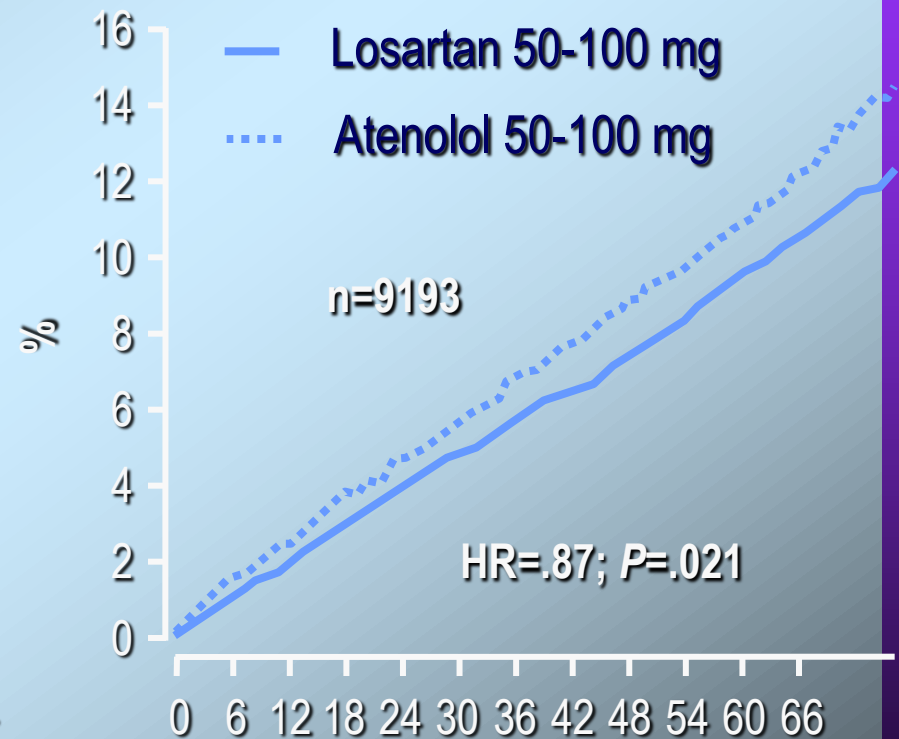
LIFE

Μεγαλύτερο όφελος από τη λοσαρτάνη

Blood Pressure



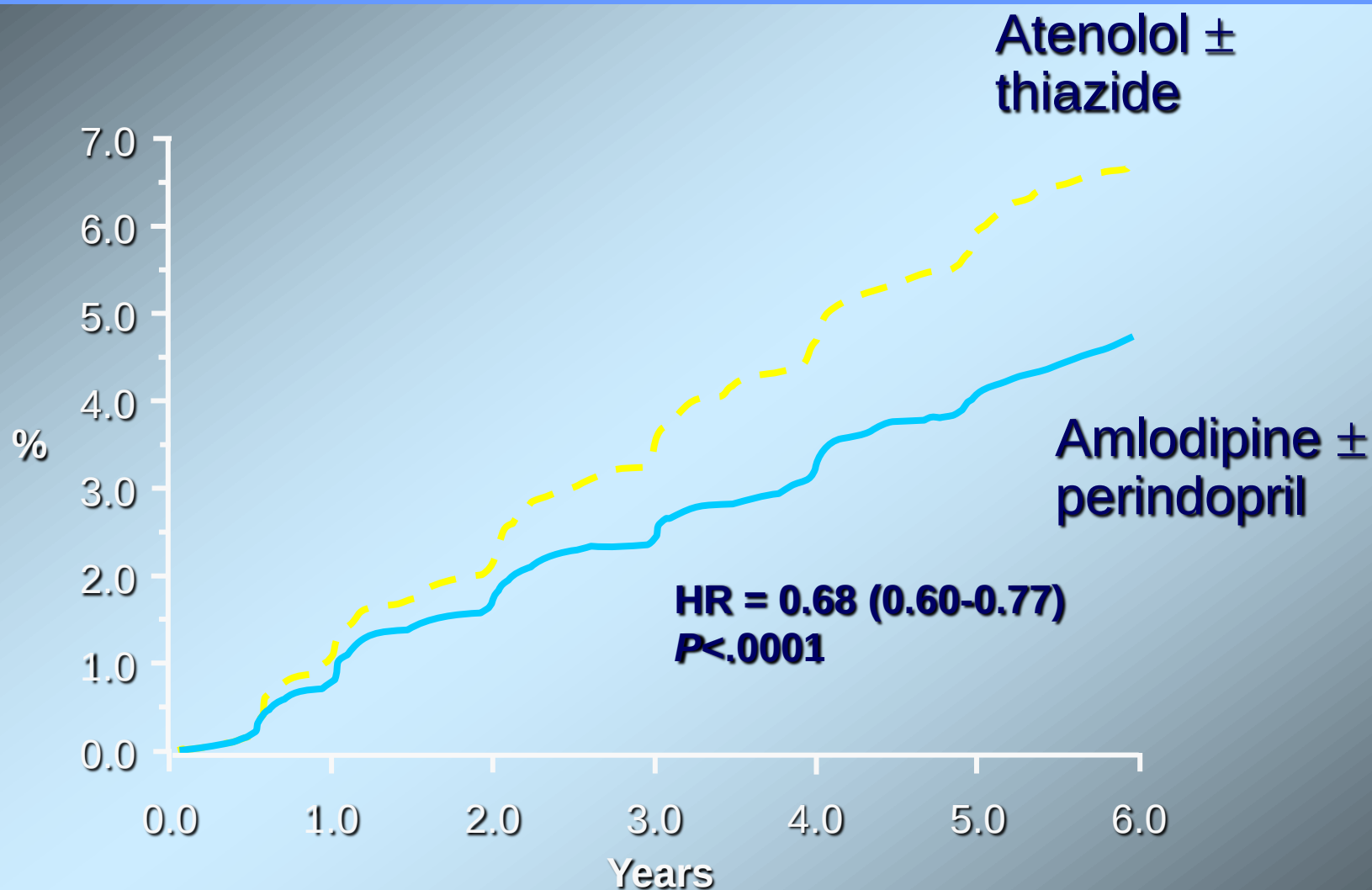
Composite End Point



Months After Randomization

Dahlöf et al. Lancet. 2002;359:995-1003 (A).

Νεο-εμφανιζόμενος διαβήτης στη μελέτη ASCOT

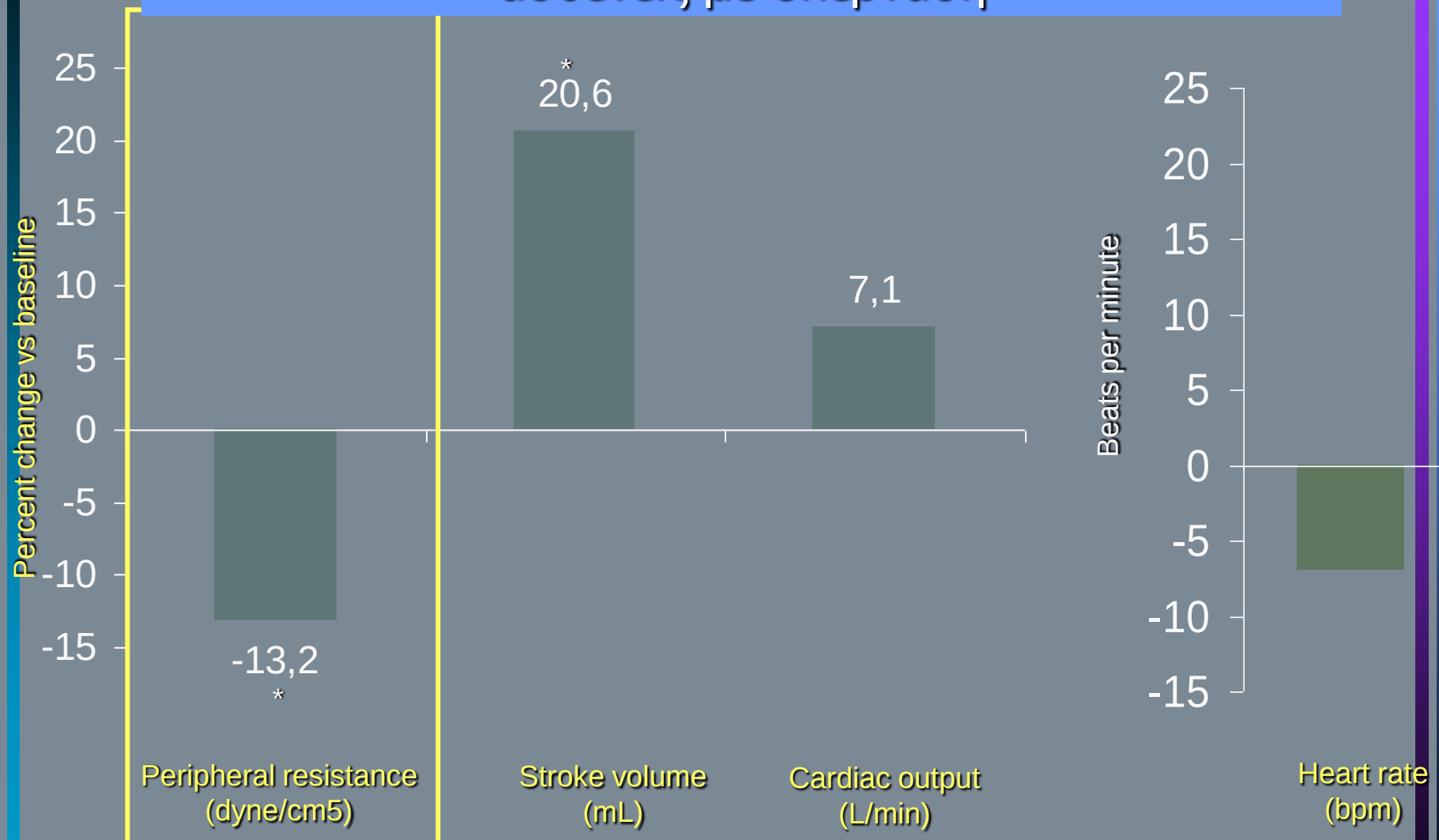


Dahlöf et al. Lancet. 2005;366:895-906 (A).

Είναι όλοι οι b-blockers ίδιοι?



Η Nebivolol μειώνει τις περιφερικές αντιστάσεις σε ασθενείς με υπέρταση

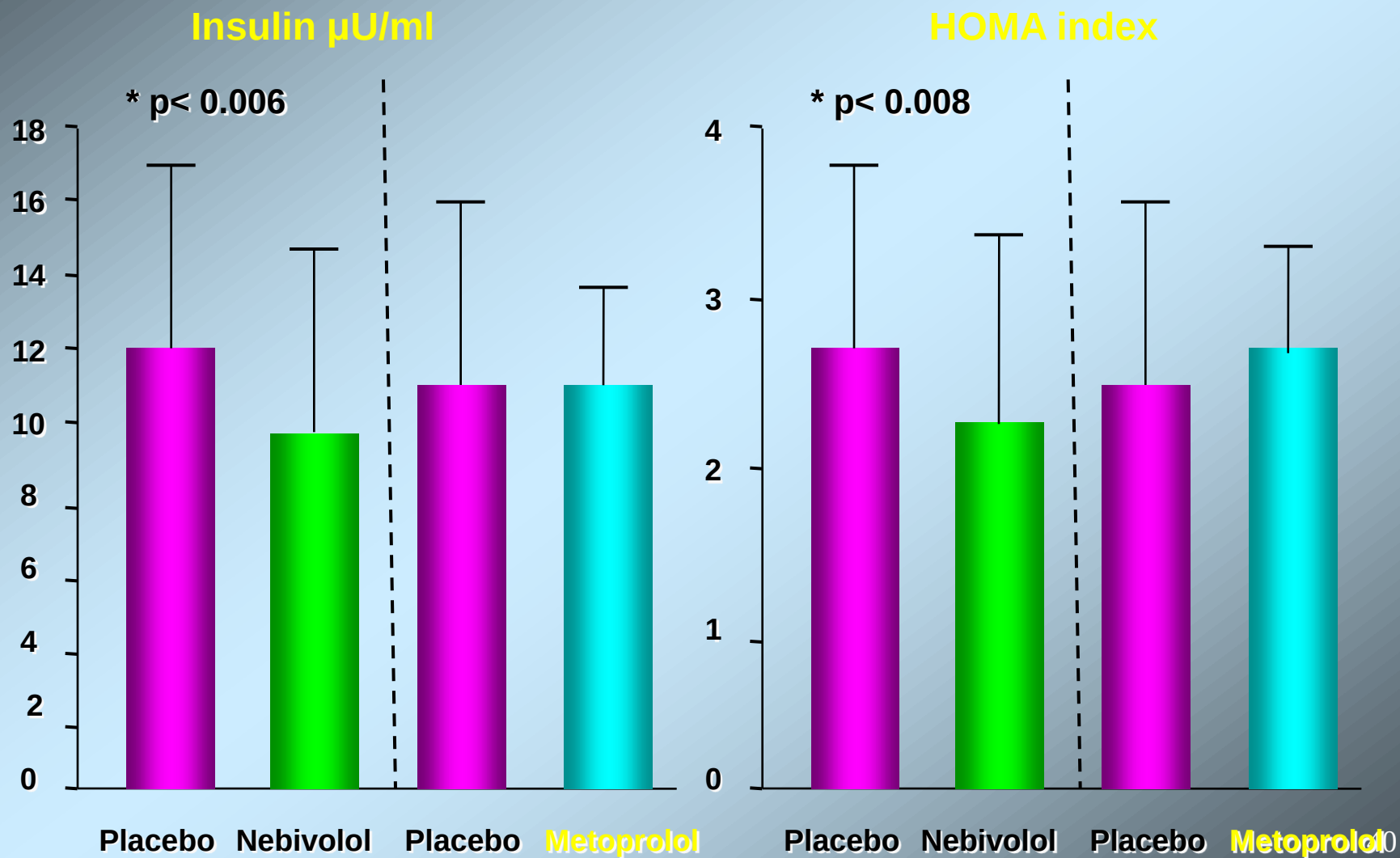


*N=25; parameters at 2 weeks

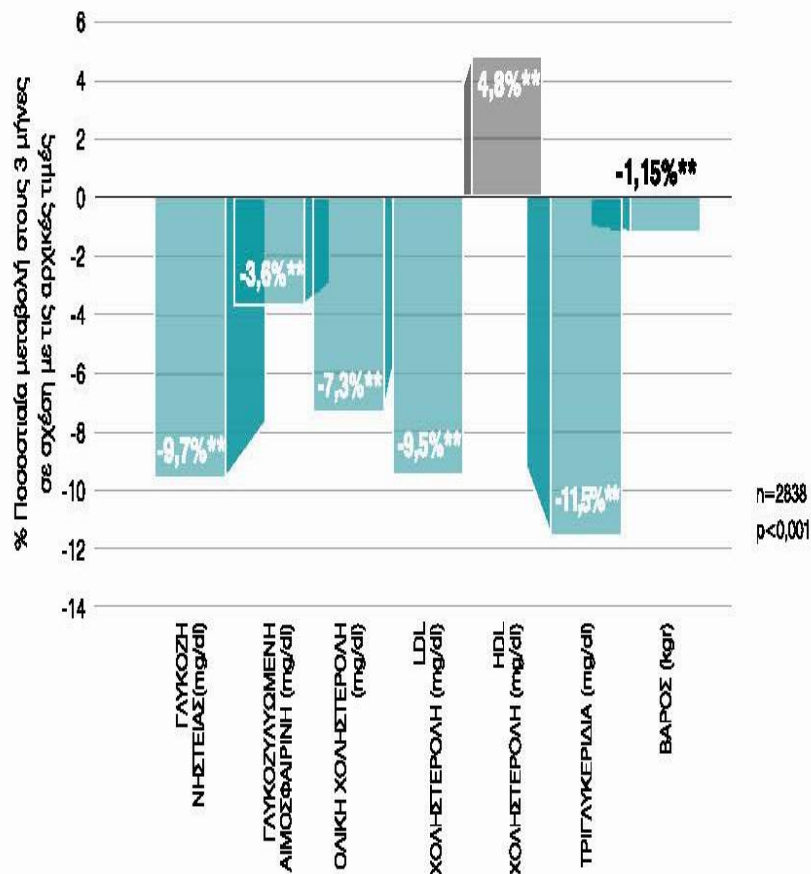
At 2 weeks; *P<0.05 vs pretreatment. Change in SBP/DBP was -19/12 mm Hg for nebivolol

Adapted from Kamp O et al. Am J Cardiol. 2003;92:344-348

Η επίδραση Nebivolol και Metoprolol στην αντίσταση στην Ινσουλίνη

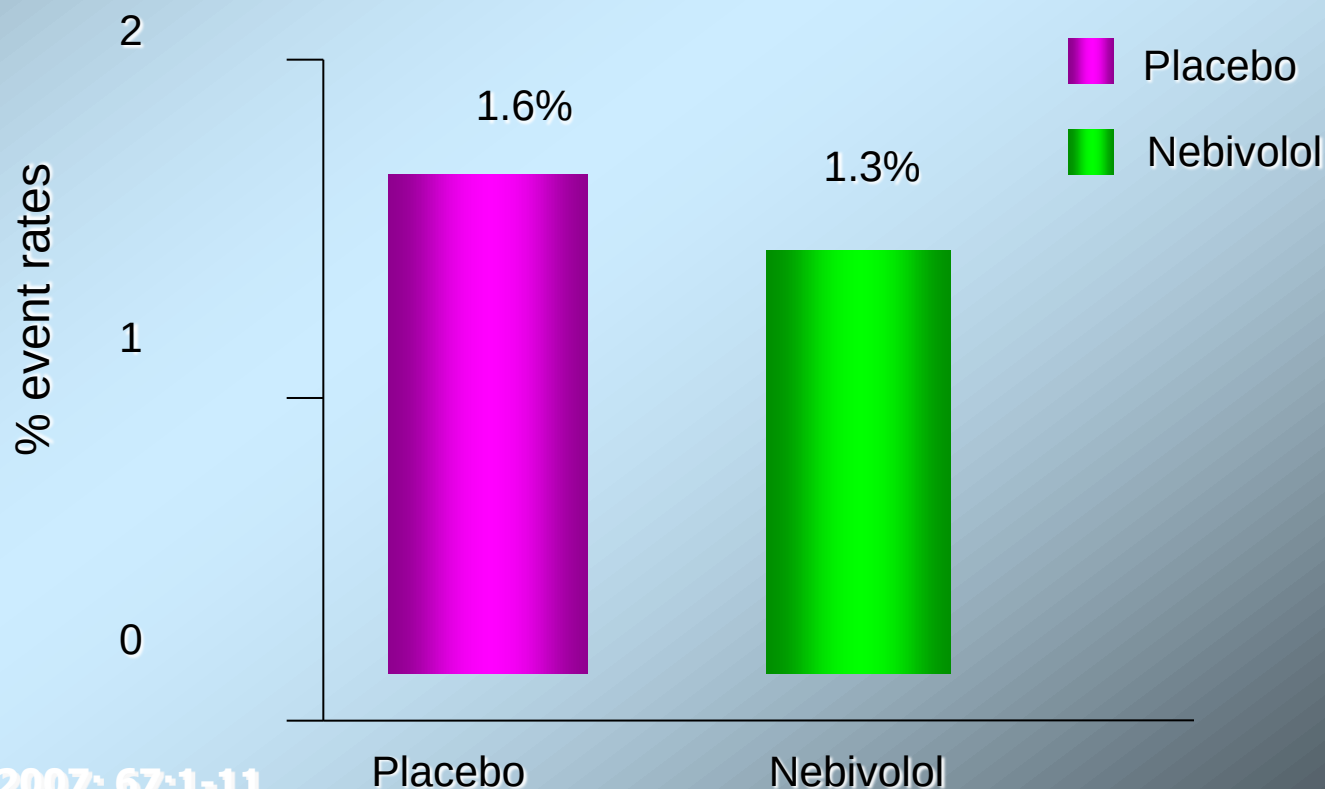


Ευνοϊκή επίδραση σε όλες τις μεταβολικές παραμέτρους σε ασθενείς με ΣΔ και υπέρταση



Το ποσοστό των ασθενών με μικροαλβουρινουρία μειώθηκε από 10.1% κατά την έναρξη της μελέτης σε 6.8% στο πέρας αυτής

Νεο-εμφανιζόμενος διαβήτης στη μελέτη SENIORS



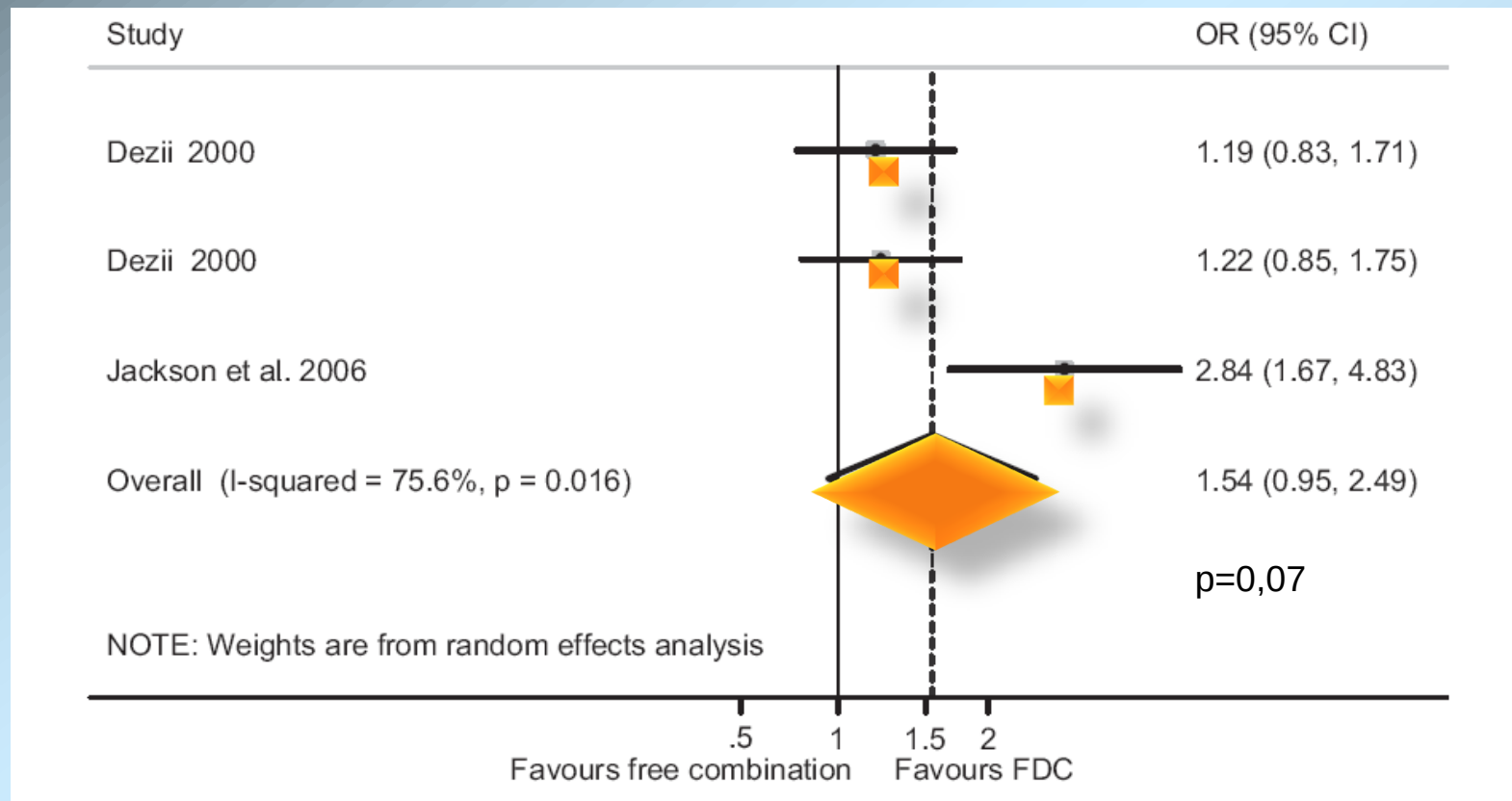
Ελεύθερος vs. Σταθερού Συνδυασμού

	Σταθερός	Ελεύθερος
Απλοποίηση αγωγής	+	-
Συμμόρφωση	+	-
Αποτελεσματικότητα	+	+
Ανεκτικότητα	+*	-
Τιμή	+	-
Ευελιξία (χρονοθεραπεία)	-	+
Κίνδυνος χορήγησης αντενδεικνυόμενου φαρμάκου	+	-

* Χαμηλότερες δόσεις συχνά στους σταθερούς συνδυασμούς

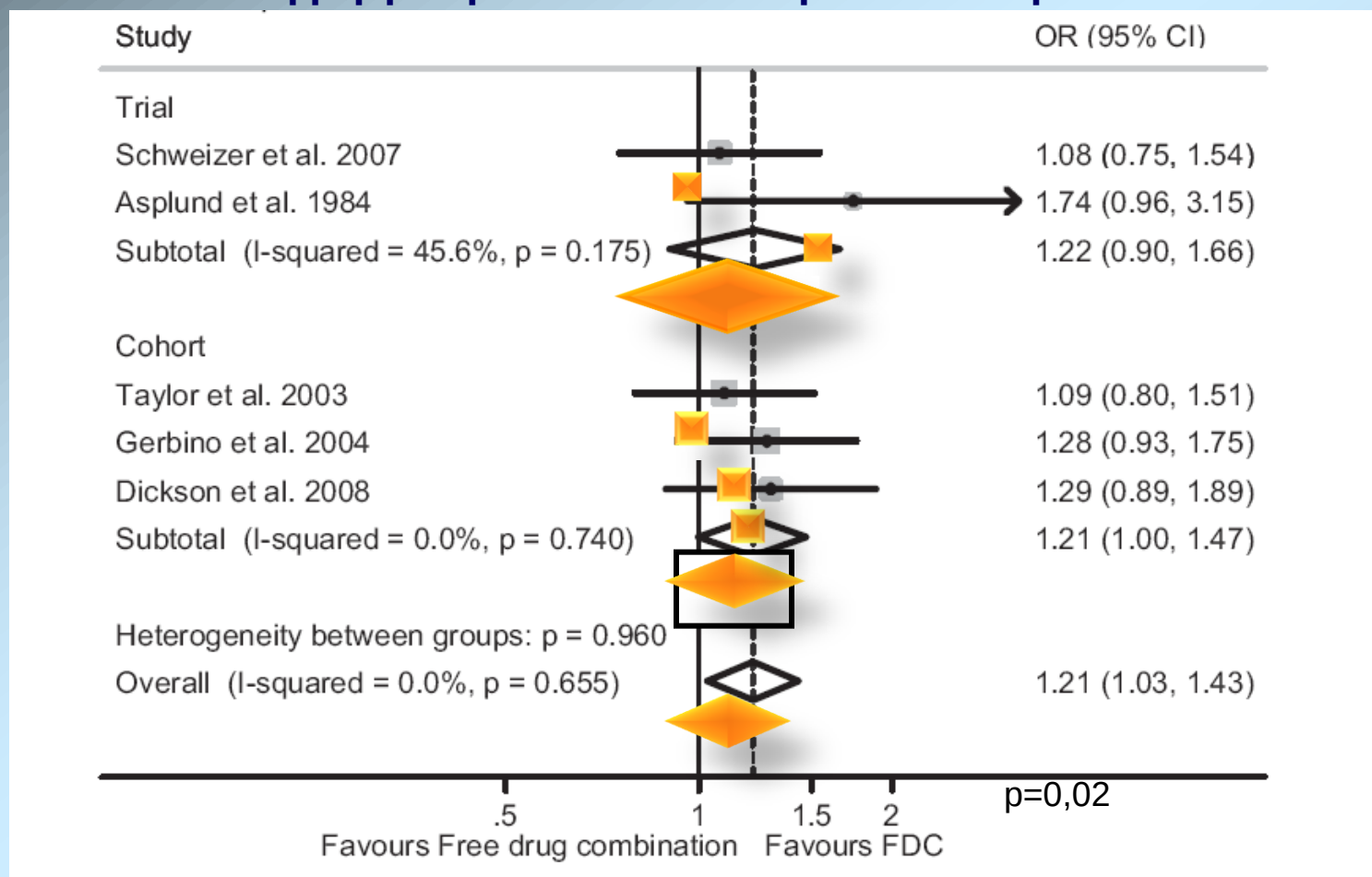
Σταθεροί συνδυασμοί και παραμονή στη θεραπεία

Οι σταθεροί συνδυασμοί αυξάνουν τη μακροχρόνια παραμονή στη
θεραπεία κατά 54%



Σταθεροί συνδυασμοί και συμμόρφωση

Η σταθερά συνδυαστική θεραπεία αυξάνει κατά 21% τη συμμόρφωση έναντι των ελευθέρων συνδυασμών



Συμπερασματικά...

Η προστασία των οργάνων-στόχων και η μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων διαμεσολαβείται από τη μείωση της ΑΠ $<140/90\text{mmHg}$ και από ειδικούς μηχανισμούς που εν μέρει οφείλονται στον αποκλεισμό των AT1 υποδοχέων.

Η ολμεσαρτάνη ως μονοθεραπεία ή σε σταθερό συνδυασμό με αναστολέα Ca ή θειαζιδικό διουρητικό αποτελεί μία από τις πλέον ενδεδειγμένες θεραπευτικές επιλογές που επιτυγχάνει τους στόχους με ασφάλεια, ταχύτητα και 24ωρη κάλυψη

Ο έγκαιρος και μακροχρόνιος αποκλεισμός των AT1 υποδοχέων αποτελεί προτεραιότητα στην σύγχρονη θεραπευτική του υπερτασικού συνδρόμου.

Η συνδυαστική αγωγή οδηγεί σε επίταση του αντιυπερτασικού αποτελέσματος με μείωση των παρενεργειών ενώ οι σταθεροί συνδυασμοί φαρμάκων επηρεάζουν θετικά τη συμμόρφωση