



29^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΣΑΒΒΑΤΟ 1-11-2008

*Επιλογή της αρχικής αντιυπερτασικής
αγωγής.*

Υπάρχει φάρμακο πρώτης επιλογής?



Κων/νος Τσιούφης

Λέκτορας Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής

Υπεύθυνος Μονάδας Υπέρτασης

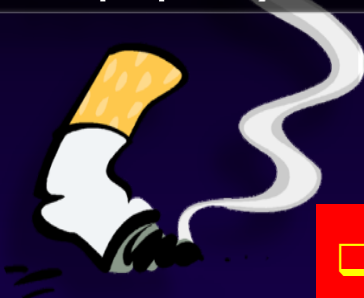
Ιπποκράτειο ΓΝΑ



ESC/ESH: Οδηγητήριες γραμμές ΑΥ Θεραπεία



Διακοπή καπνίσματος:
(ψυχολογική υποστήριξη ±
υποκατάστατα νικοτίνης,
bupropione)



Άσκηση

30' μέτριας έντασης αερόβια
άσκηση καθημερινά (ή Χ3
εβδομαδιαίως)



□ **Υγειονοδιαιτητική
αγωγή σε όλους**

Υγιεινή διατροφή:
χαμηλή πρόσληψη άλατος και
κεκορεσμένων λιπαρών. Μικρή
κατανάλωση αλκοόλης. Μεγάλη
κατανάλωση φρούτων και λαχανικών



Καταπολέμηση παχυσαρκίας:
BMI < 25 kg/m², περιφέρεια μέσης
< 94 cm για τους άνδρες και < 80
cm για τις γυναίκες





Οφέλη φαρμακευτικής αντιυπερτασικής αγωγής



- Υπάρχει όφελος από την αντιυπερτασική αγωγή?

ΑΝΑΜΦΙΣΒΗΤΑ ΝΑΙ

- Τα κύρια οφέλη της αντιυπερτασικής θεραπείας προκύπτουν από την ελάττωση της ΑΠ per se.**





ESC/ESH: Φαρμακευτική αντιμετώπιση ΑΥ

- ❖ Έναρξη φαρμακευτικής αγωγής
- ❖ Ευέλικτα επίπεδα ΑΠ έναρξης αντιυπερτασικής θεραπείας
- ❖ Σε όλους : $>140/90$ mmHg
- ❖ Σε ασθενείς με ΣΔ, ΣΝ, ΑΕΕ, Νεφρική νόσο : $<140/90$ mmHg
- Στόχοι ΑΠ με την θεραπευτική αγωγή
- Σε όλους : $<140/90$ mmHg
- Σε ασθενείς με ΣΔ, ΣΝ, ΑΕΕ, Νεφρική νόσο:
 $<130/80$ mmHg
 - Δεν έχουμε μελέτες για τις τιμές-στόχου της ΑΠ σε ασθενείς με βλάβες στα όργανα στόχους



Μονοθεραπεία ή συνδυασμός φαρμάκων

- Οι περισσότεροι ασθενείς θα χρειασθούν 2 ή περισσότερα φάρμακα για να πετύχουν ρύθμιση της ΑΠ.
- Αν η ΑΠ είναι $>20/10$ mmHg πάνω από την τιμή στόχο, μπορεί να αρχίσετε θεραπεία με συνδυασμό φαρμάκων

JNC VII, ESC/ESH 2007





Επιλογή αρχικού αντιυπερτασικού φαρμάκου Υπάρχει ομοφωνία στις οδηγίες?



- Τα θειαζιδικά διουρητικά πρέπει να είναι το πρώτο χορηγούμενο φάρμακο είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα αντιυπερτασικά
- Καταστάσεις υψηλού κινδύνου αποτελούν υποχρεωτικές ενδείξεις για την χορήγηση των άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων
- Οι κύριες κατηγορίες αντιυπερτασικών σκευασμάτων-διουρητικά, β-αποκλειστές, ανταγωνιστές ασβεστίου, αΜΕΑ, ανταγωνιστές των AT1 υποδοχέων είναι κατάλληλες για έναρξη και διατήρηση της θεραπείας της ΑΠ

JNC VII

ESH 2007



Η επιλογή του αντιυπερτασικού φαρμάκου εξαρτάται



- ✓ Προφίλ ΚΑΚ
- ✓ Παρουσία βλάβης οργάνων στόχων, κλινική καρδιαγγειακή ή νεφρική νόσος ή ΣΔ
- ✓ Προηγούμενη θετική ή αρνητική εμπειρία του ασθενή με συγκεκριμένους φαρμακευτικούς παράγοντες
- ✓ Παρουσία άλλων καταστάσεων που περιορίζουν τη χρήση συγκεκριμένης κατηγορίας αντιυπερτασικών
- ✓ Πιθανή αλληλεπίδραση με λαμβανόμενα για άλλη αιτία φάρμακα (πχ ΜΣΑΦ)
- ✓ Κόστος των φαρμάκων σε συνάρτηση με την αποτελεσματικότητα-ανοχή -καρδιοαγγειοπροστασία



2007 ESH/ESC Guidelines Preferred Drugs

Condition

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

Subclinical OD

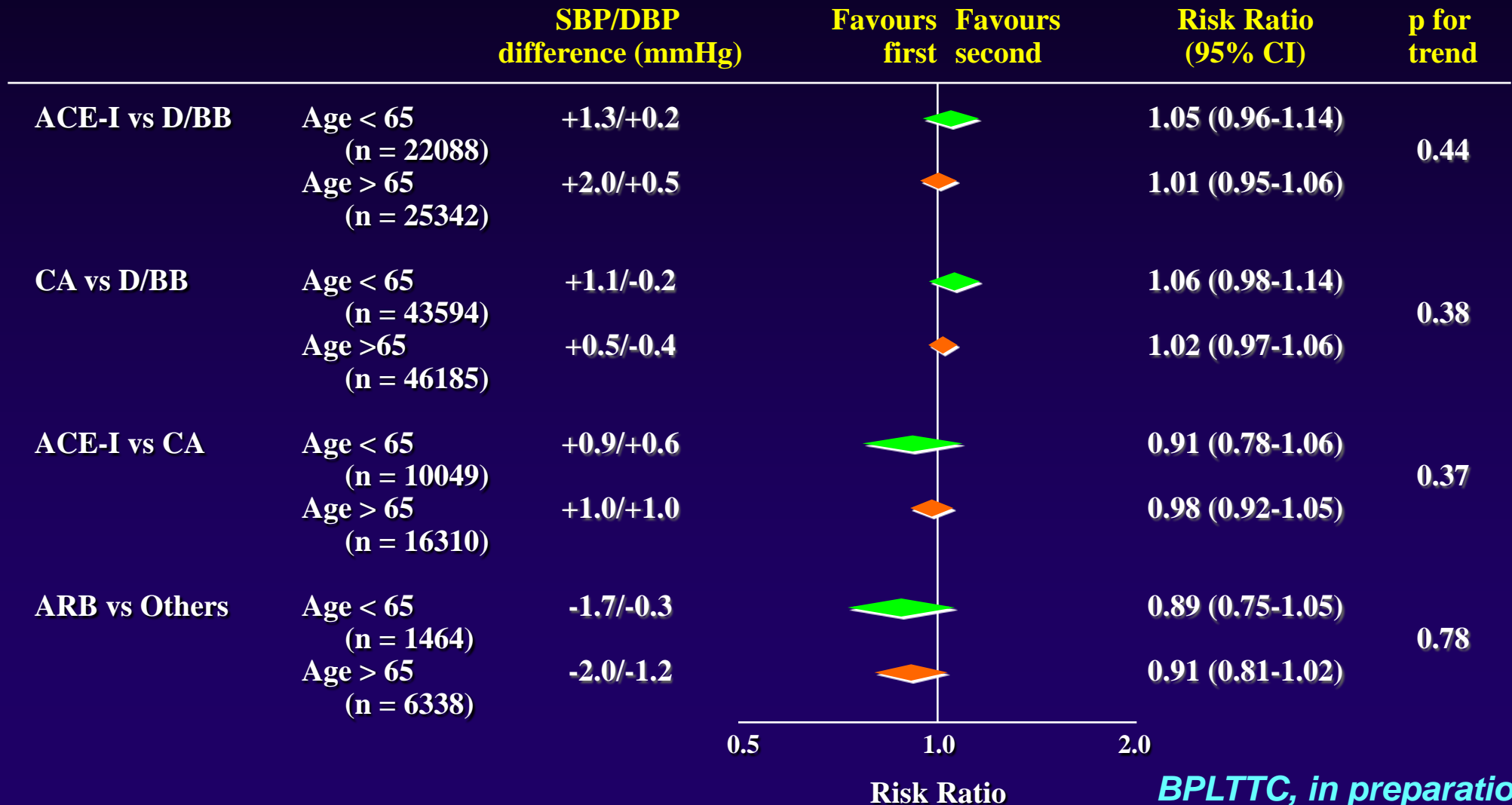
LVH	→ ACEI / CA / ARB
Asympt. atherosclerosis	→ CA / ACEI
MA	→ ACEI / ARB
Renal dysfunction	→ ACEI / ARB

Clinical Event

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



Incidence of CV Events with Different Treatments -Effects of Age





2007 ESH/ESC Guidelines

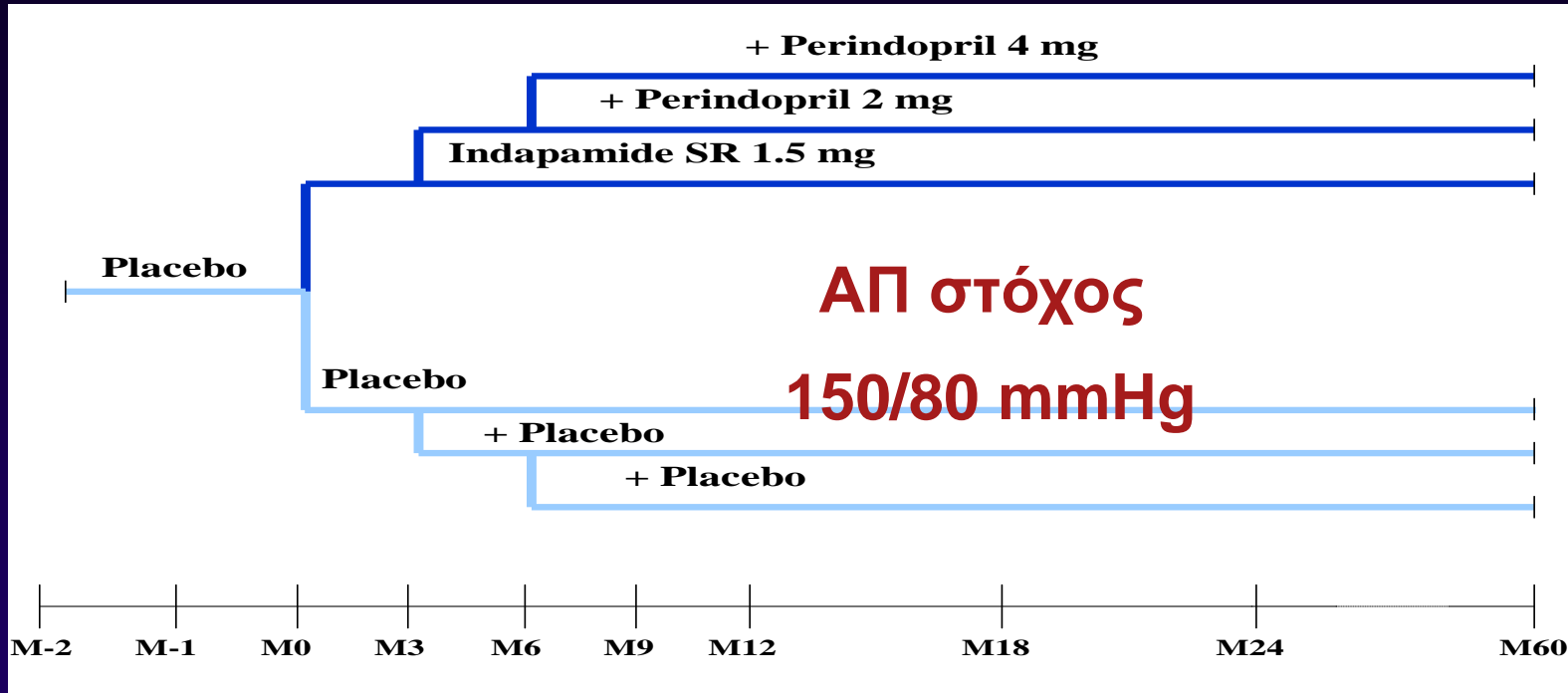
Ο ρόλος της ηλικίας στην επιλογή της αντιυπερτασικής αγωγής

- “Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για διαφορετική στρατηγική επιλογής αντιυπερτασικής αγωγής ανάλογα με την ηλικία”.
- Ιδιοι στόχοι ΑΠ στους ηλικιωμένους όπως και στους νέους, προοδευτική αύξηση δοσολογίας, ενδεχόμενο υπότασης σε ορθία στάση ή μετά από γεύμα



• Πρέπει να αντιμετωπίζεται η υπέρταση των πολύ ηλικιωμένων?

The **HY**pertension in the **V**ery **E**lderly **T**rial



- Μείωση κατά 21% της ολικής θνητότητας
- 39% των ΑΕΕ
- 64% της καρδιακής ανεπάρκειας



Hippokratio Hellenic Hypertension Study (3H study)

Συνοδοί Παράγοντες κινδύνου

Καπνιστές: 32%

ΣΔ: 17%

Υπερλιπιδαιμία: 66%

Υπερουριχαιμία: 17%

Κοιλιακή παχυσαρκία: 51%

Μεταβολικό σύνδρομο: 34%

Νεο εμφανιζόμενος ΣΔ
από τα αντιυπερτασικά



New-Onset Diabetes: Randomized Trials

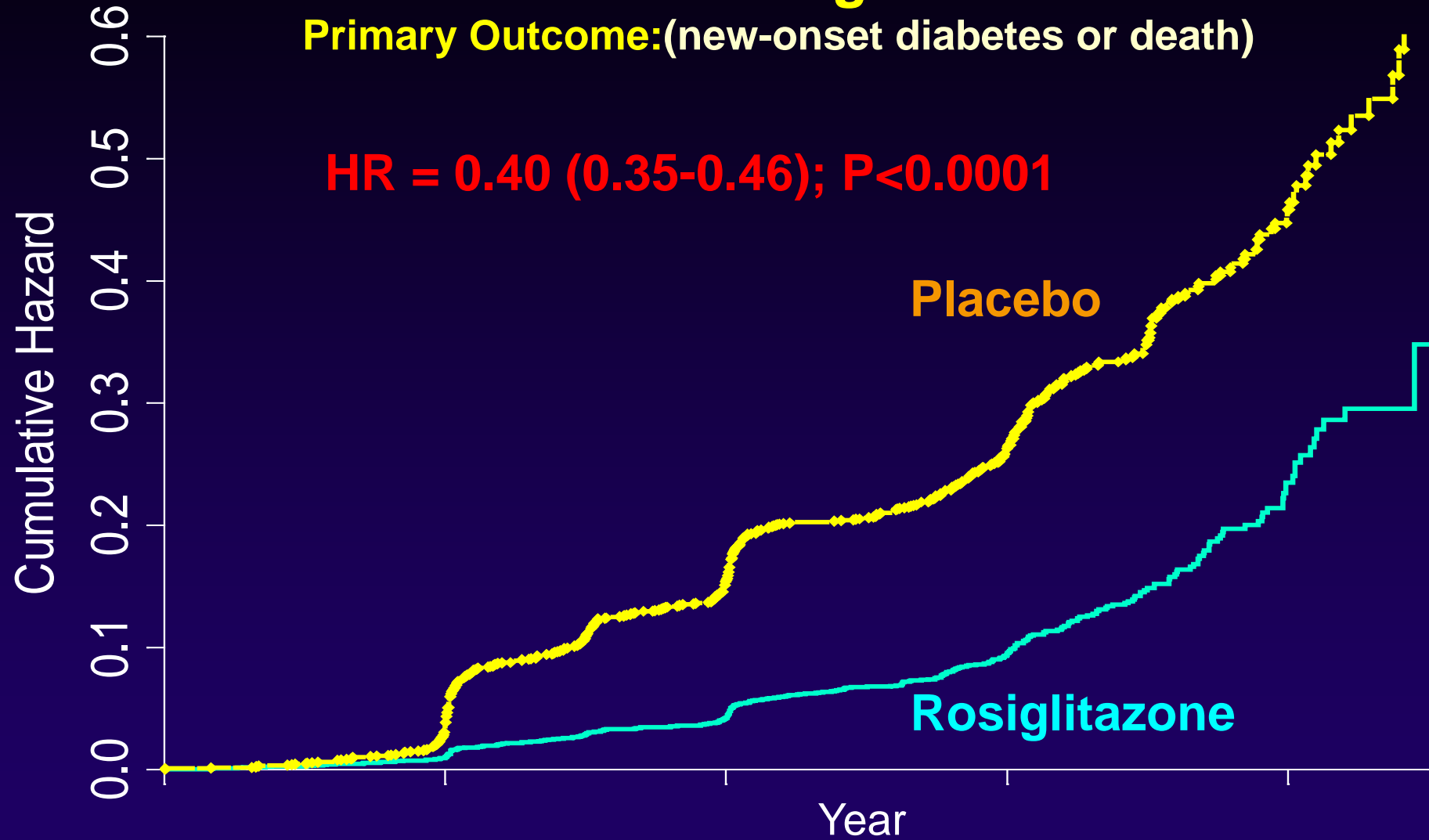
Trial	Primary Treatment	Increase in New-Onset Diabetes by Primary Treatment	Comparator
SHEP	Placebo	↓5%	Thiazide diuretic ± BB
STOP-2	BB/thiazide diuretic	No difference from comparator	ACEI/CCB
CAPPP	Thiazide diuretic/BB	↑ 13%	ACEI
HOPE	Placebo ± BB/thiazide diuretic	↑ 52%	ACEI
INSIGHT	Thiazide diuretic/BB	↑ 43%	DHP-CCB
LIFE	BB/thiazide diuretic	↑ 32%	ARB ± thiazide diuretic
ALLHAT	Thiazide diuretic	↑ 16%/30%	DHP-CCB/ACEI
INVEST	BB ± thiazide diuretic	↑ 17%	Non-DHP-CCB based
CHARM	Placebo ± BB/thiazide diuretic	↑ 17%	ARB ± BB/thiazide diuretic
VALUE	DHP-CCB	↑ 25%	ARB based
ASCOT	BB ± thiazide diuretic	↑ 32%	DHP-CCB based



DREAM:Rosiglitazone

Primary Outcome:(new-onset diabetes or death)

HR = 0.40 (0.35-0.46); P<0.0001



Placebo	2634	2470	2150	1148	177
Rosiglita	2635	2538	2414	1310	217



DREAM : Ramipril arm

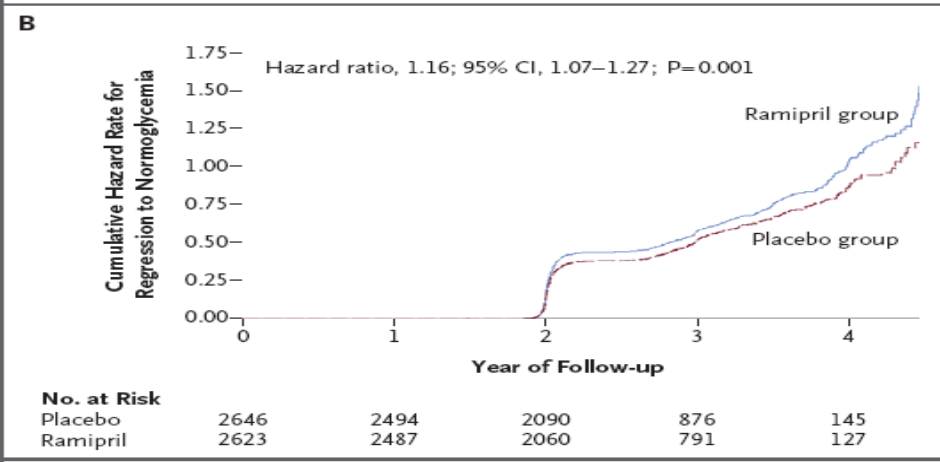
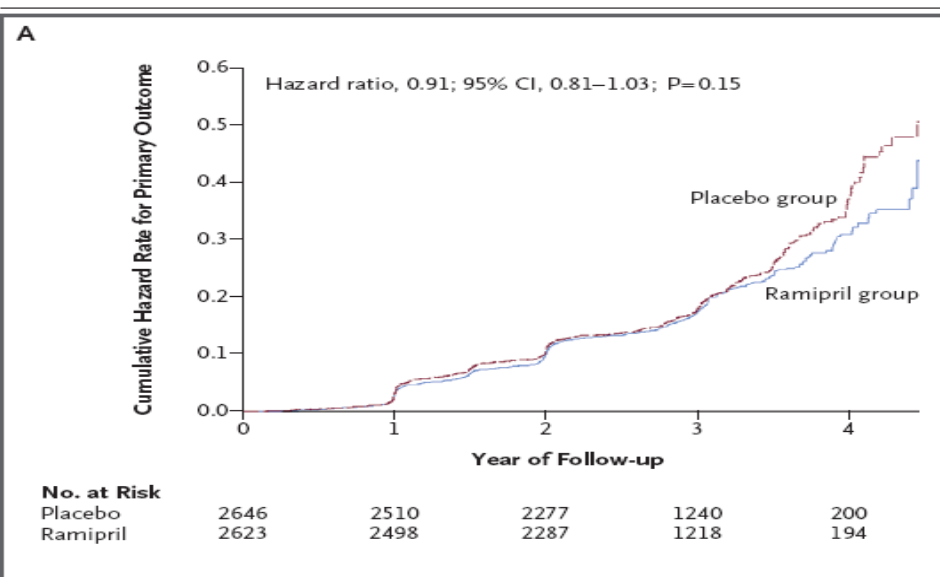
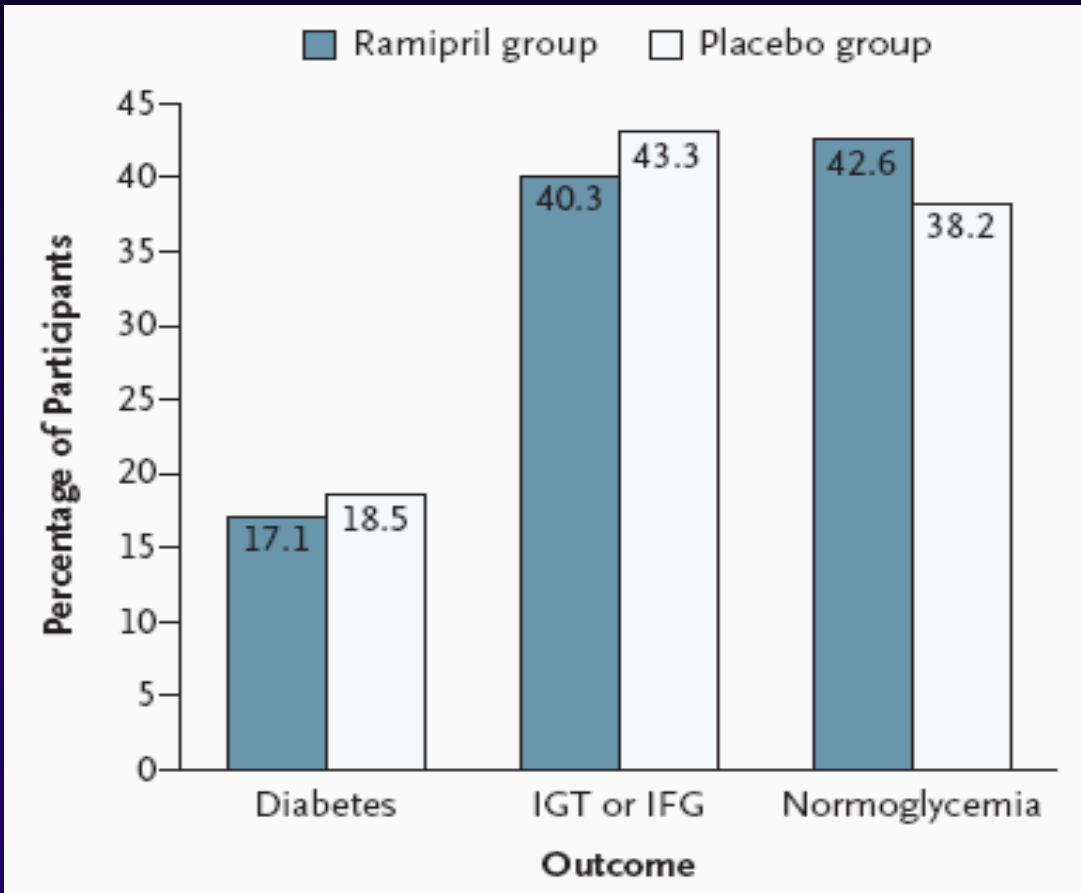


Figure 1. Kaplan–Meier Estimates of Death or Diabetes (Panel A) and Regression to Normoglycemia (Panel B).

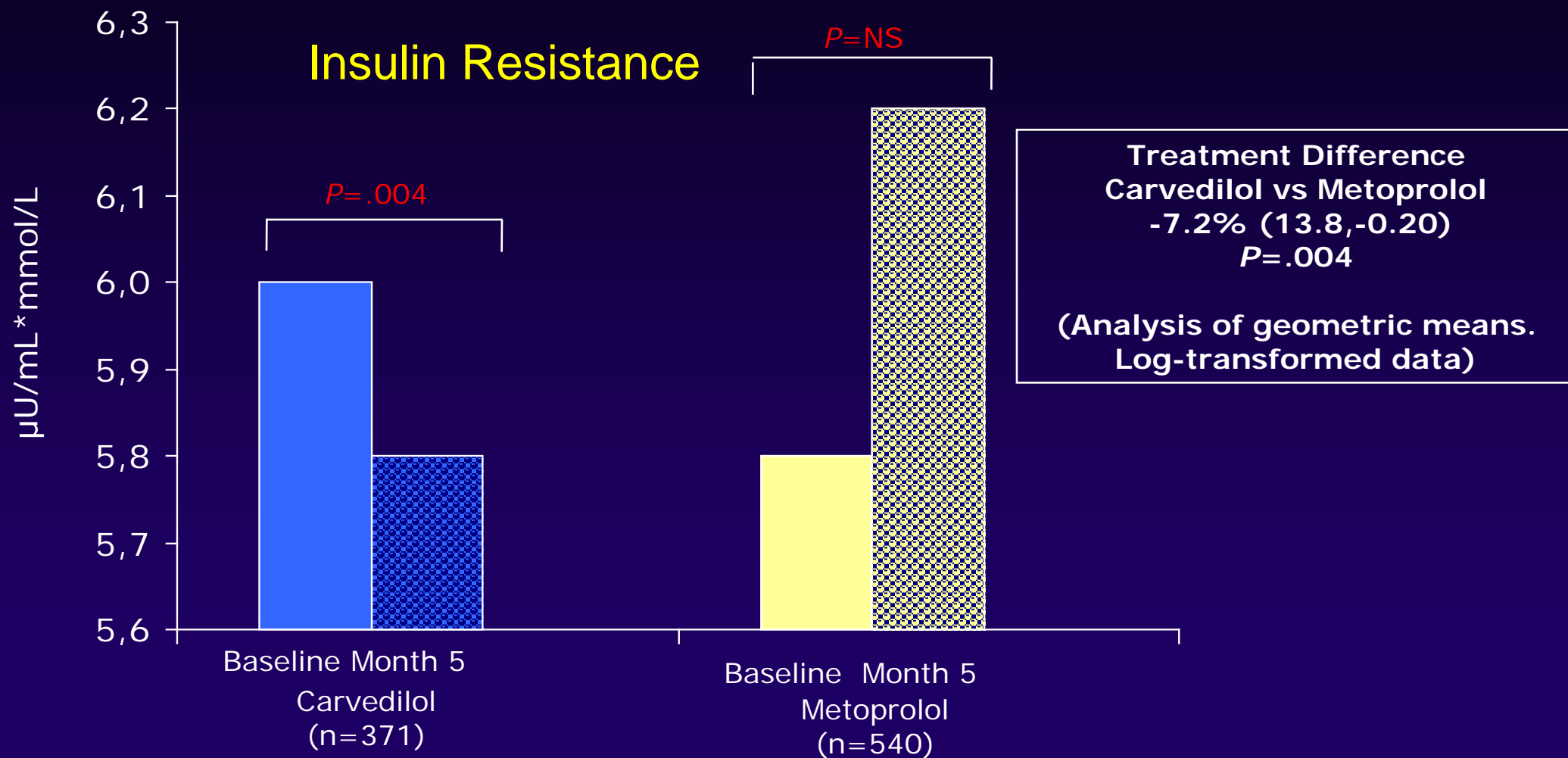
The 2-hour post-load plasma glucose levels were first routinely measured at 2 years; therefore, in Panel B, results are presented from that time onward. The hazard rate is the cumulative daily risk of having an outcome.





Παλαιότεροι vs νεώτεροι β -blockers

GEMINI Study



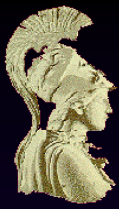


ΣΔ από τα αντιυπερτασικά Ερωτήματα

- Οι δυσμεταβολικές δράσεις των διουρητικών/β αναστολέων είναι δοσοεξαρτώμενες? Μπορούν να αντιρροπιστούν με κατάλληλους συνδυασμούς?

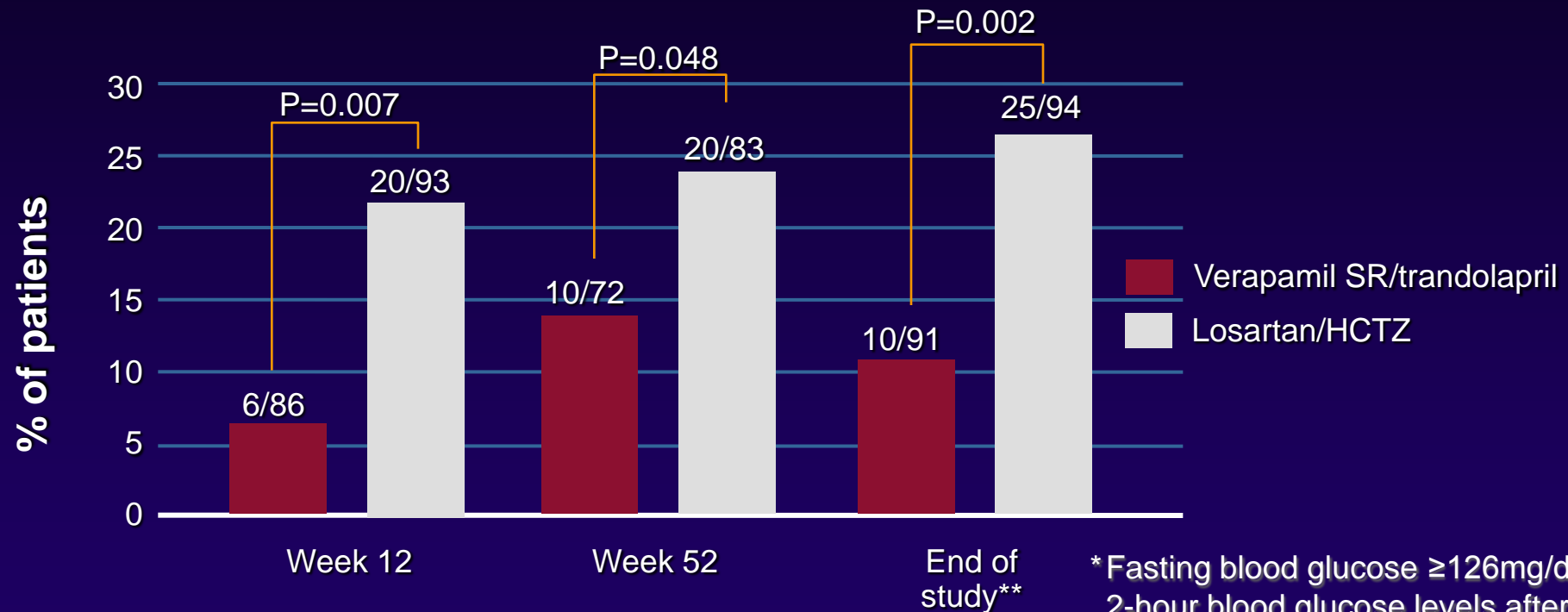
Η χαμηλή δοσολογία διουρητικού ιδίως αν συνδυάζεται με καλιοσυντηρητικό παράγοντα μπορεί να μην έχει διαβητογόνο δράση αν δεν συνδυάζεται με άλλο διαβητογόνο παράγοντα όπως οι β αναστολείς.

- Η αντιδιαβητική δράση των α-MEA, AT1 αναστολέων και των ανταγωνιστών ασβεστίου αυξάνεται όταν αυτοί συνδυάζονται μεταξύ τους ή όταν συνδυάζονται με τους ευαισθητοποιητές ινσουλίνης ?



Development of new-onset diabetes

verapamil SR/trandolapril vs Losartan/HCTZ



* Fasting blood glucose ≥ 126 mg/dl and/or 2-hour blood glucose levels after OGTT ≥ 200 mg/dl based on ADA definition

** Mean period of follow-up for OGTT was 45.5 weeks for verapamil SR/trandolapril and 48.3 weeks for losartan/HCTZ



2007 ESH/ESC Guidelines

Υπέρταση και μεταβολικό σύνδρομο

- ❖ Επιθετική υγιεινοδιαιτητική αγωγή
- ❖ Φαρμακευτική αγωγή με παράγοντα που δεν διευκολύνει την εμφάνιση ΣΔ (αΜΕΑ/ΑΤ1) ακολουθούμενο από ανταγωνιστή ασβεστίου ή χαμηλής δόσης διουρητικό



Summary of Evidence-Based Recommendations for Management of Hypertension in Diabetes



Recommendation	Highest Level of Evidence	Grade*
Goal BP \leq 130/80 mm Hg	2	A
Goal BP \leq 120/75 mm Hg when severe proteinuria exists	1	A
ACEI or ARB as first- or second-line agent	1	A
CCB (preferably non-dihydropyridine) as first or second-line agent	1	A
Thiazide diuretic as second-line agent (in low dosage with adequate potassium replacement or sparing)	1	A
β -blocker (preferably drugs that block both α - and β -receptors) as second- or third-line agent	1	A

- A blocker of the renin-angiotensin system should be a regular component of combination treatment and the one preferred when monotherapy is sufficient.
- Microalbuminuria should prompt the use of antihypertensive drug treatment also when initial BP is in the high normal range. Blockers of the renin-angiotensin system have a pronounced antiproteinuric effect and their use should be preferred.



Hippokratio Hellenic Hypertension Study (3H study)

Βλάβες οργάνων στόχων

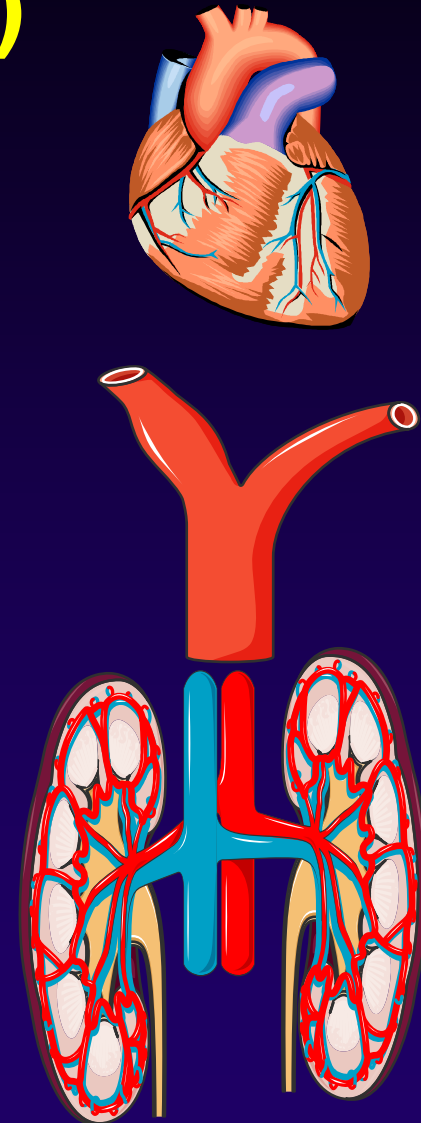
ΥΑΚ :38.7%

Διαστολική δυσλειτουργία : 60%

Διάταση αριστερού κόλπου: 29%

Νεφρική βλάβη: 7%

Μικροαλβουμινουρία: 15%





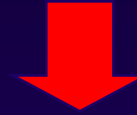
Καρδιοπροστασία

- **ΥΑΚ**
- Πρόληψη, υποστροφή
ACEI, ARB
- Προηγούμενο ΕΜ
BB, ACEI, ARB
- Στηθάγχη προσπαθείας
BB, CA
- Καρδιακή ανεπάρκεια
Diuretics, BB, ACEI,
ARB, Antialdost.ant
- **Κολπική μαρμαρυγή**
- Πρόληψη υποτροπών
ACEI, ARB
- Έλεγχος συχνότητας
BB, μη διυδροπυριδίνες



Τρέχουσα αντιμετώπιση Υπερτασικής καρδιοπάθειας

Στόχος η ποιότητα του μυοκαρδίου
και όχι η ποσότητα



**Χορήγηση καρδιοπροστατευτικών
και καρδιοεπανορθωτικών φαρμάκων**



Αναστολή ΣΡΑΑ
ACE/AT1/ **Αναστολείς ρενίνης**



Νεφροπροστασία

- **Μικροαλβουμινουρία**
- **Πρόληψη, υποστροφή
ACEI, ARB**
- **Νεφρική δυσλειτουργία**
- **ACEI, ARB**
- **Νεφρική ανεπάρκεια**
- **ACEI, ARB, διουρητικά
αγκύλης**



Περιφερική αγγειοπάθεια

Μη ύπαρξη αντικειμενικών αποδείξεων ότι κάποια κατηγορία φαρμάκων με εξαίρεση τους αΜΕΑ, μπορούν να βελτιώσουν την απόσταση βάρδισης

Μη διαθέσιμες συγκριτικές μελέτες

Έλλειψη αποδείξεων για μείωση της απόστασης βάρδισης με τους β αποκλειστές, ακόμη και τους μη εκλεκτικούς

Αναστολή της εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης με τους αΜΕΑ, ανταγωνιστές ασβεστίου



- Η διαλείπουσα χωλότητα υποδηλοί πολυαγγειακή νόσο των άκρων, της καρδιάς και του εγκεφάλου

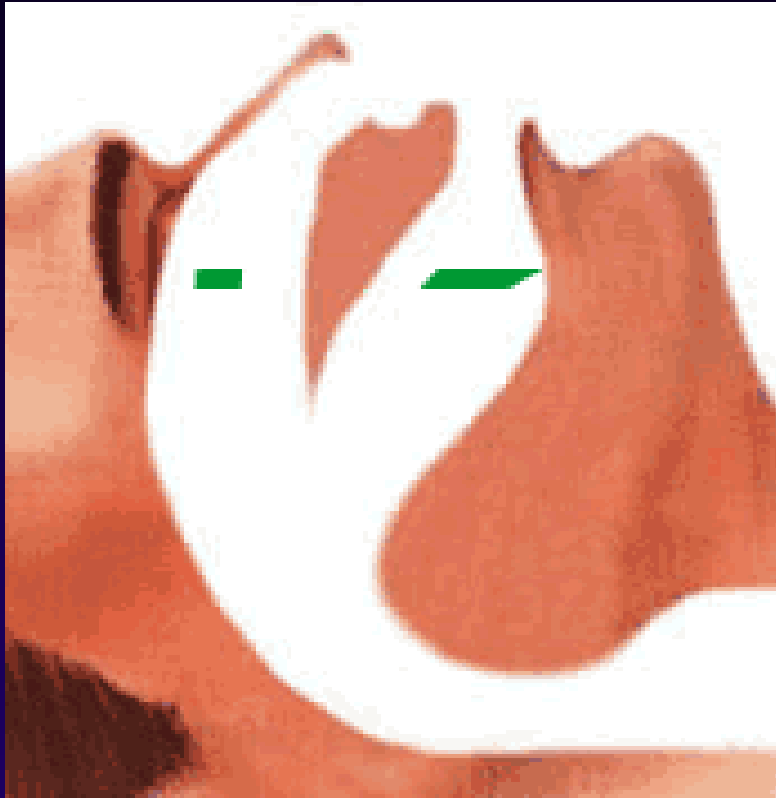


Προστασία από τα ΑΕΕ

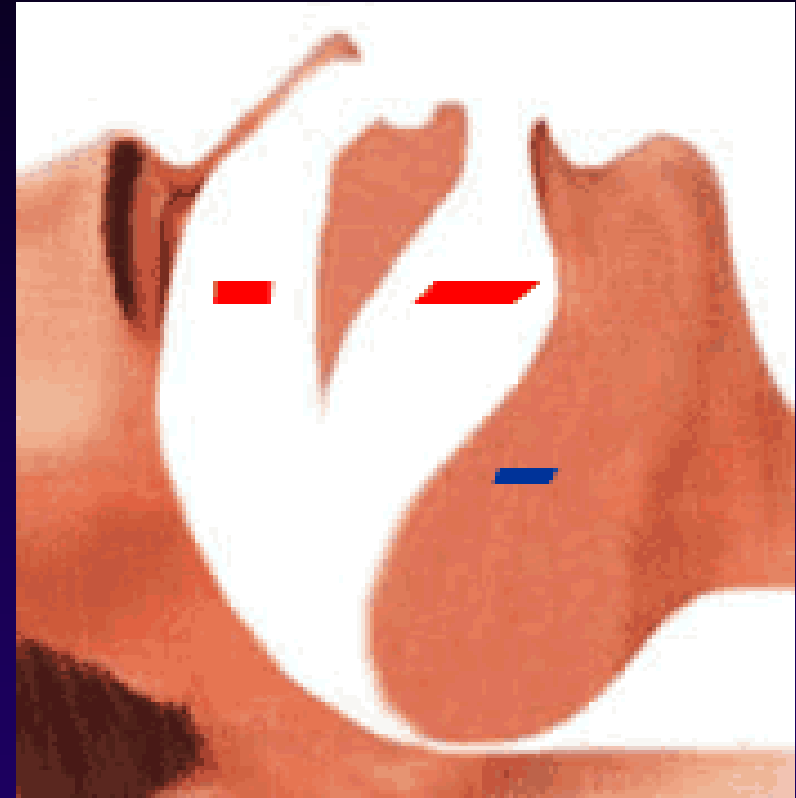
Και οι 5 κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων
(λιγότερες αποδείξεις για τους β-αναστολείς)



Σύνδρομο υπνικής άπνοιας



Normal Breathing



Obstructive Sleep Apnea

Δεν υπάρχουν αποδείξεις για υπεροχή κάποιας κατηγορίας φαρμάκων

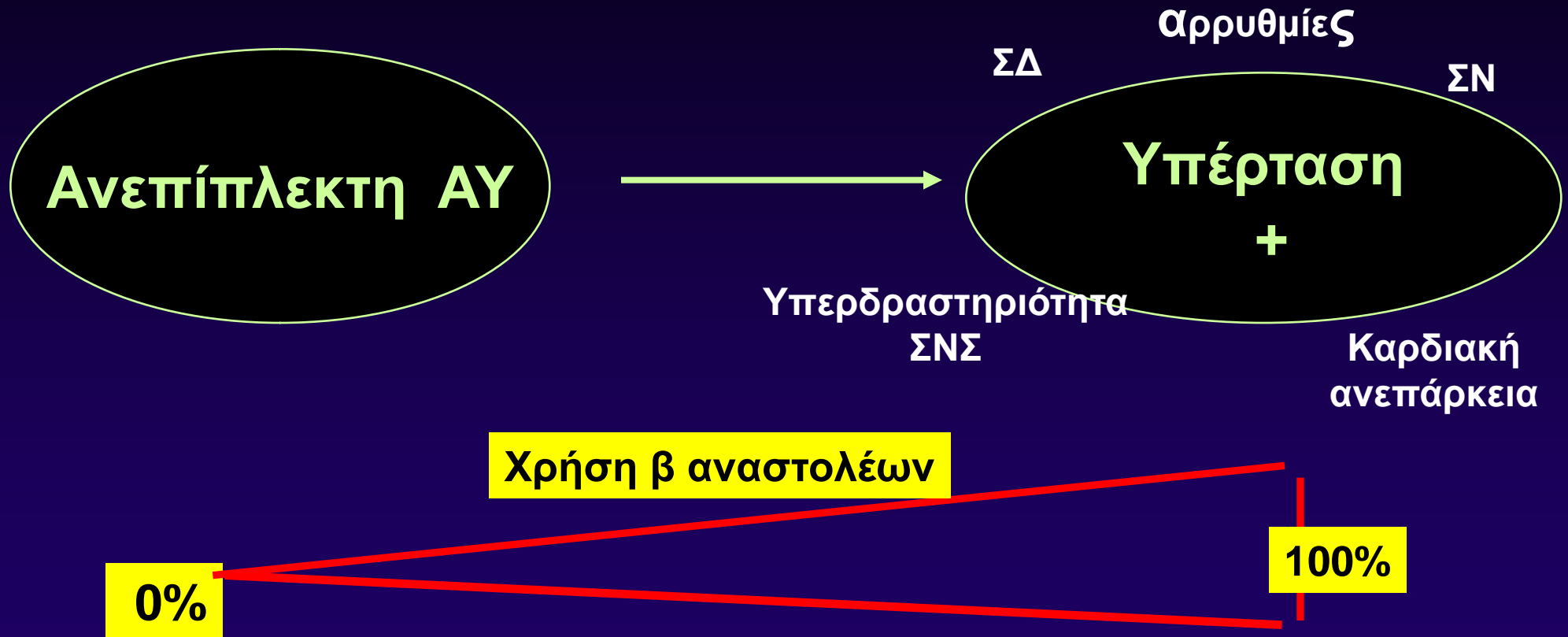


Αντιυπερτασική αγωγή πρώτης επιλογής Διαχρονική εξέλιξη

- **1984: JNC I:** Διουρητικά ως πρώτη επιλογή
-
- **1993-2003:** Διουρητικά και β-αναστολείς ως πρώτη επιλογή
- **2007:** Όλες οι κατηγορίες ως πρώτη επιλογή αλλά με πρωτεύοντα ρόλο τα φάρμακα που αποκλείουν το ΣΡΡΑ και σχετικό περιορισμό των β αναστολέων



Χρήση των β-αναστολέων στην ΑΥ





Χρήση ανταγωνιστών ασβεστίου

Στηθάγχη προσπαθείας

- Μεμονωμένη συστολική υπέρταση
- ΥΑΚ
- Αθηροσκλήρωση καρωτίδων
- Υπέρταση σε μαύρους
- Κύηση
- Απείθαρχοι στη άναλο δίαιτα
- Ανάγκη συγχορήγησης ΜΣΑΦ



Χρήση λοιπών αντιυπερτασικών

**Ανταγωνιστές
αλδοστερόνης**

Μετά από ΕΜ

Καρδιακή ανεπάρκεια

- **Διουρητικά αγκύλης**
- **Καρδιακή ανεπάρκεια**
- **Νεφρική ανεπάρκεια**

A1 αποκλειστές

Υπερτροφία προστάτου

- **Κεντρικώς δρώντα**
- **Αντίσταση ινσουλίνης**



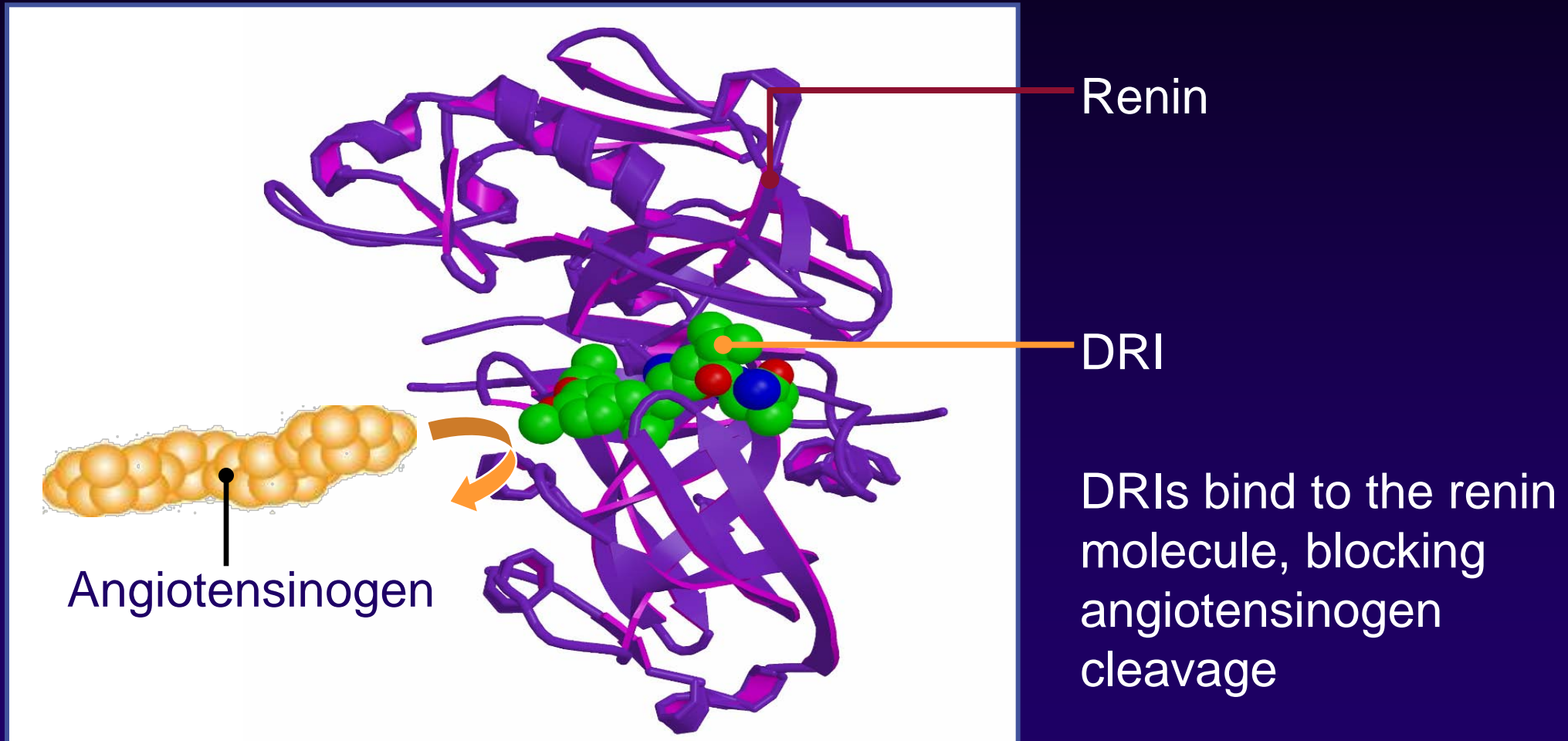
Υπάρχει κάτι νεώτερο
στη φαρμακευτική
φαρέτρα?



....Δεν έχει ακούσει τίποτε
για τους αναστολείς
ρενίνης



Direct renin inhibitors (DRIs) bind to the renin active site





Προτεινόμενοι αρχικοί συνδυασμοί αντιυπερτασικών φαρμάκων (σε απουσία ειδικών ενδείξεων)

Διουρητικά

**ACE –I/
ARBs**
(Αναστολείς ρενίνης)

**Ανταγωνιστές
ασβεστίου**



Επίκαιρα θεραπευτικά ερωτήματα

- α-ΜΕΑ+Ανταγωνιστές ασβεστίου

VS

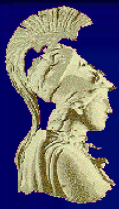
- α-ΜΕΑ+ διουρητικά ?



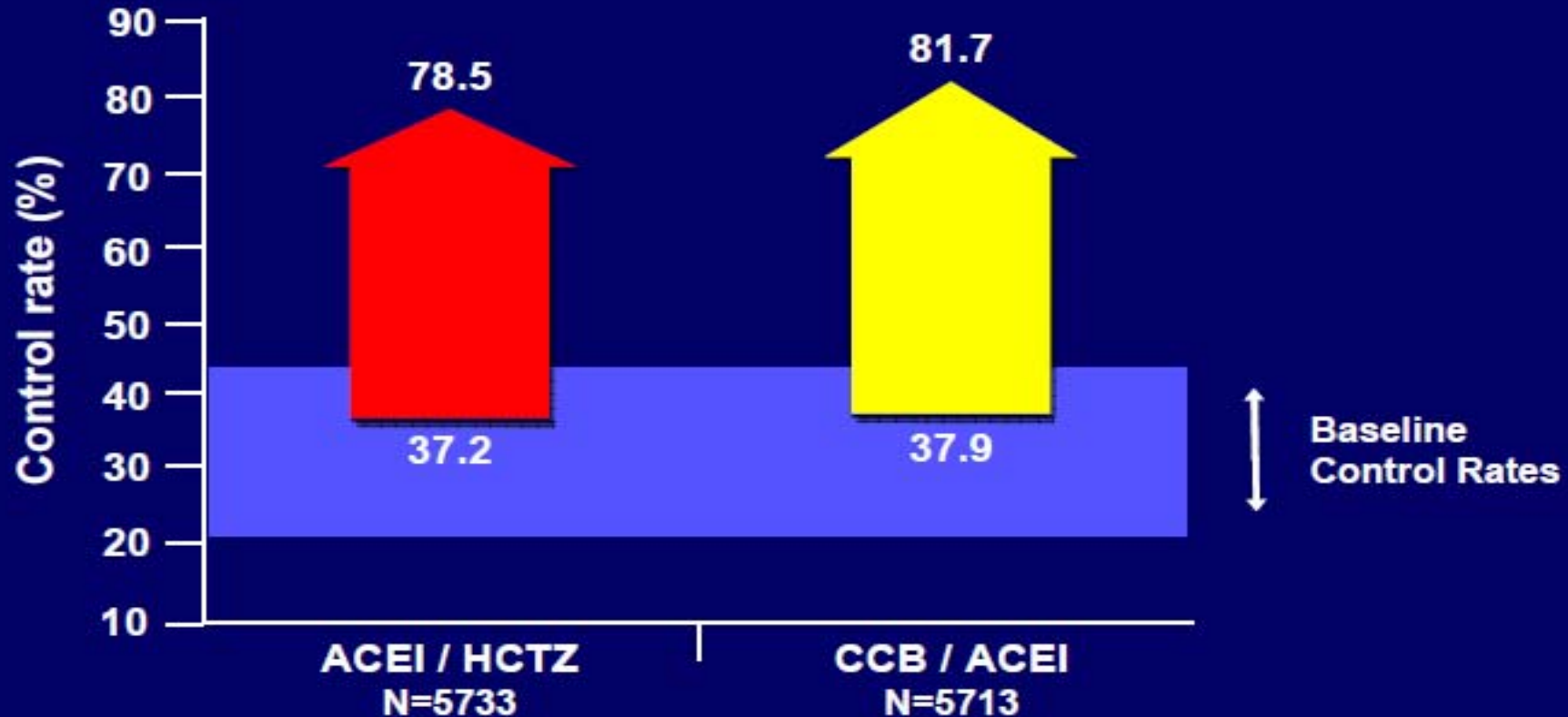
Avoiding Cardiovascular Events through COMbination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension

Kenneth Jamerson¹, George L. Bakris², Bjorn Dahlof³, Bertram Pitt¹,
Eric J. Velazquez⁴, and Michael A. Weber⁵
for the ACCOMPLISH Investigators

University of Michigan Health System, Ann Arbor, MI¹; University of Chicago-Pritzker School of Medicine, Chicago, IL²; Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden³; Duke University School of Medicine, Durham, NC⁴; SUNY Downstate Medical College, Brooklyn, NY⁵

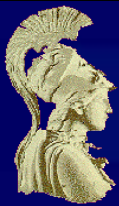


ACCOMPLISH: Exceptional Control Rates with Initial Combination Therapy

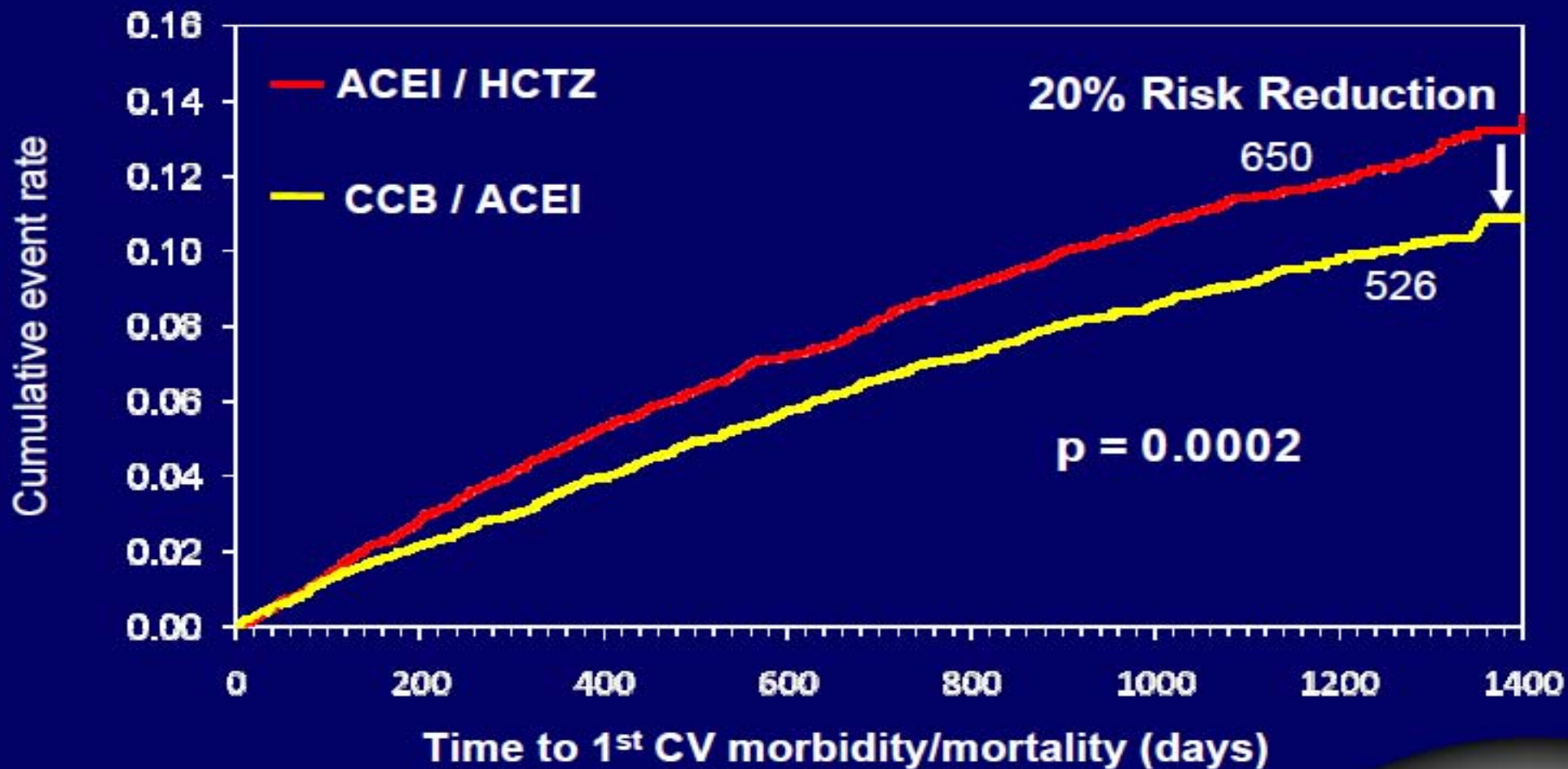


P<0.001 at 30 months follow-up
Control defined as <140/90 mmHg





Kaplan Meier for Primary Endpoint



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

INTERIM RESULTS Mar 08





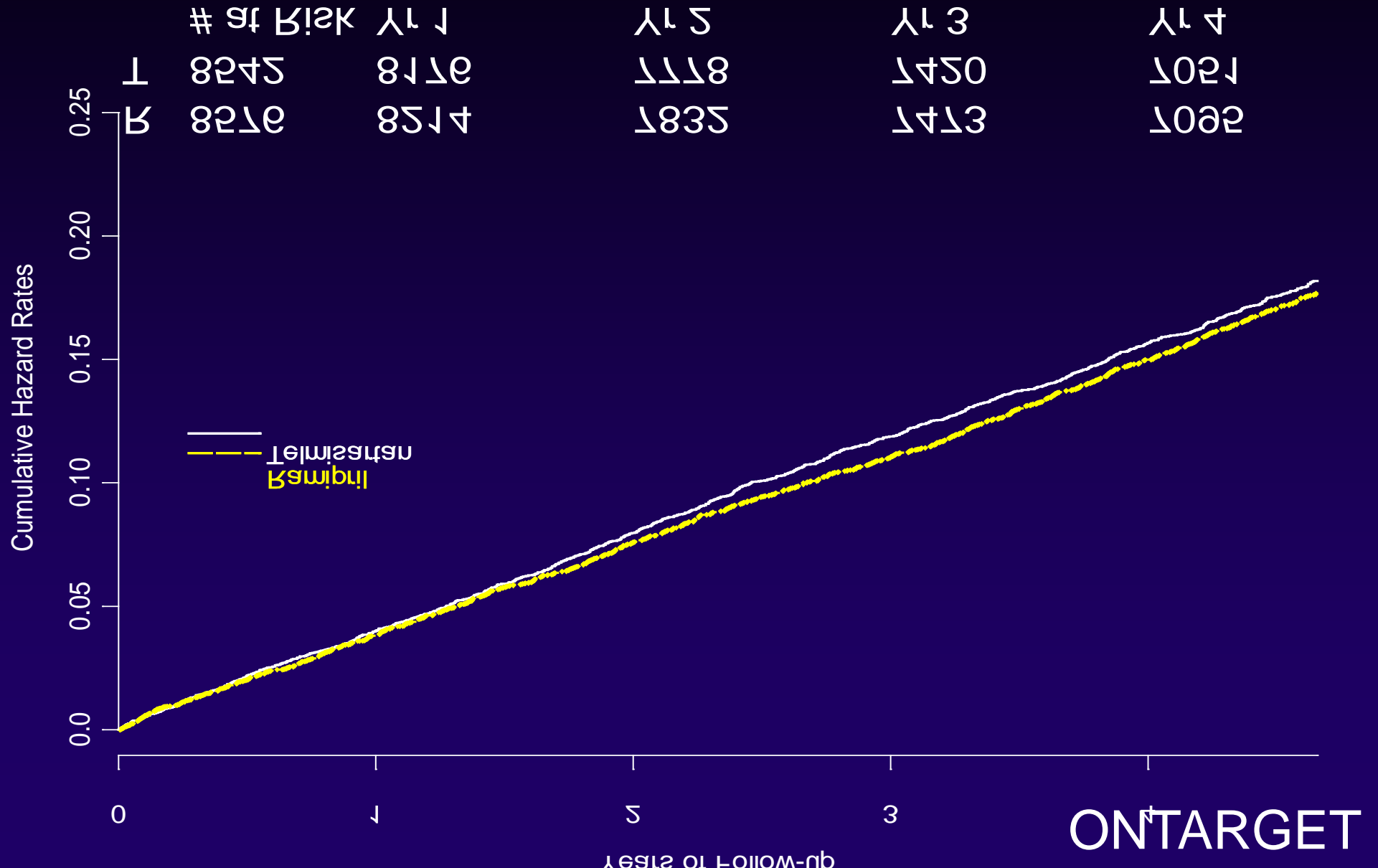
Επίκαιρα θεραπευτικά ερωτήματα

- α-MEA vs AT1 vs α-MEA + AT1

The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial



Time to Primary Outcome





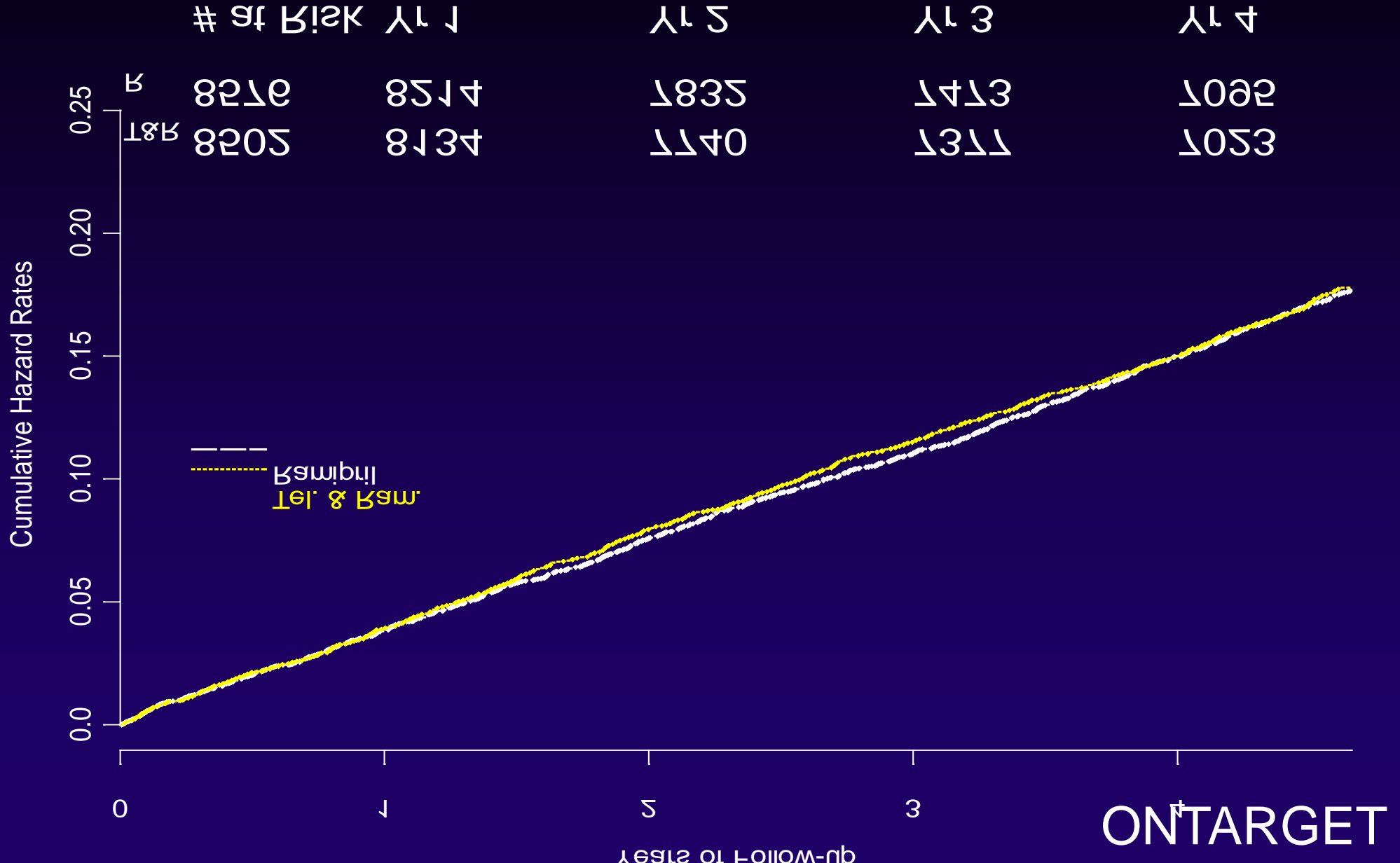
Change in BP (mmHg)

	Ramipril	Telmisartan	Combination
Systolic	-6.0	-6.9	-8.4
Diastolic	-4.6	-5.2	-6.0

ONTARGET



Time to Primary Outcome





Reasons for Permanently Stopping Study Medications

	ONTARGET			
	Ram	Ram + Tel	Ram + Tel vs. Ram	
	N=8576	N=8502	RR	P
Hypotension	149	406	2.75	<0.0001
Syncope	15	29	1.95	0.032
Cough	360	392	1.10	0.1885
Diarrhea	12	39	3.28	0.0001
Angioedema	25	18	0.73	0.30
Renal Impairment	60	94	1.58	0.0050
Any Discontinuation	2099	2495	1.20	<0.0001



Επιλογή αντιυπερτασικής αγωγής

Κανόνες θεραπείας

- Χρήση φαρμάκων μακράς δράσης
- Ισόβειος αγωγή
- Καθημερινή χορήγηση
- Χορήγηση το πρωί στις περισσότερες των περιπτώσεων



Μελλοντικοί στόχοι στη φαρμακευτική θεραπευτική της ΑΥ

- Χρήση γενετικών δεικτών για καθορισμό κατάλληλης αγωγής?
- Καρδιακή συχνότητα?
- Δείκτες συμπαθητικής δραστηριότητας?
- Πίεση σφυγμού ως θεραπευτικός στόχος?
- Χρονοθεραπευτική?



Στο ερώτημα αν υπάρχει φάρμακο πρώτης επιλογής **μη ξεχνάμε ότι**

- > Οι περισσότεροι υπερτασικοί χρειάζονται περισσότερα του 1 φάρμακα
- > Στις περισσότερες των περιπτώσεων απαιτείται μαζί με τη μείωση της ΑΠ **να επιτευχθεί και αποκλεισμός του ΣΡΑΑ**
- ❖ Η επιλογή της σωστής δοσολογίας είναι της ίδιας σημασίας με την χορηγηθείσα θεραπευτική επιλογή
- ❖ Το ερώτημα ποιο φάρμακο θα χορηγηθεί πρώτο ίσως δεν έχει πρακτική σημασία
- ❖ Η κρίση του θεράποντα ιατρού παραμένει κυρίαρχη



Philosophy for Successful Treatment

上 医 医 未 病 之 病

中 医 医 将 病 之 病

下 医 医 已 病 之 病

~ 黄 帝 内 经 ~

Huang Dee Nai - Chang ---

(2600 BC 1st Chinese Medical Text)

Superior doctors prevent the disease.

Mediocre doctors treat the disease before evident.

Inferior doctors treat the full-blown disease.