



**Η Σημασία της διαχείρισης του
συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου
στην θεραπευτική αντιμετώπιση του
υπερτασικού ασθενούς.**

Τα ωφέλη της θεραπείας με ARBs

Ι.Ε.ΚΑΝΟΝΙΔΗΣ



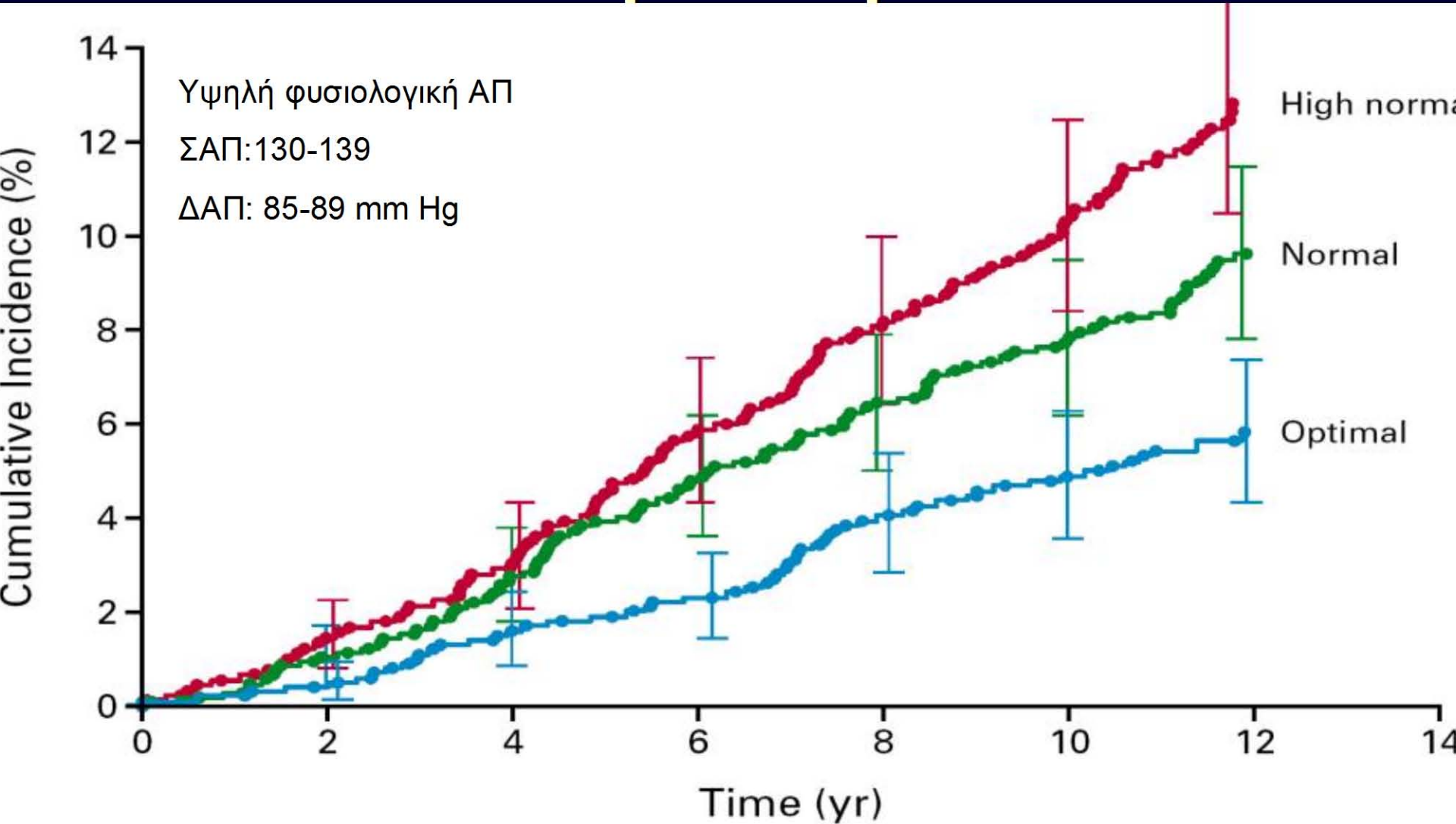
ESH/ESC Guidelines: Definitions and Classification of BP Levels (mmHg)

Category	Systolic	Diastolic
Optimal	< 120	< 80
Normal	120-129	80-84
High normal	130-139	85-89
Grade 1 hypertension (mild)	140-159	90-99
Grade 2 hypertension (moderate)	160-179 ≥180	100-109 ≥110
Grade 3 hypertension (severe)	≥ 140	< 90
Isolated systolic hypertension		

When a patient's SBP and DBP fall into different categories, the higher category should apply.

Isolated systolic hypertension can also be graded (grades 1, 2, 3) according to SBP values in the ranges indicated, provided diastolic values are < 90

Επίπτωση της υψηλής - φυσιολογικής ΑΠ στον κίνδυνο για Στεφανιαία Νόσο



Treatment Guidelines (ESH/ESC)

Goals of therapy

- Uncomplicated hypertension: <140/90mmHg
- Hypertension + diabetes: <130/80mmHg
- Hypertension + renal insufficiency: <130/80mmHg
- Hypertension + renal insufficiency
when proteinuria >1g/day: <125/75mmHg

+

Reduce total cardiovascular risk

ESH: European Society of Hypertension
ESC: European Society of Cardiology

ESH/ESC Guidelines: Stratification of Risk to Quantify Prognosis

Blood Pressure (mmHg)					
Other Risk Factors and Disease History	Normal SBP 120-129 or DBP 80-84	High Normal SBP 130-139 or DBP 85-89	Grade 1 SBP 140-159 or DBP 90-99	Grade 2 SBP 160-179 or DBP 100-109	Grade 3 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 risk factors or TOD or diabetes	Moderate added risk	High added risk	High added risk	High added risk	Very high added risk
	High added risk	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk

Treatment guidelines (ESH/ESC)

Other risk factors and disease history	BP (mm Hg)				
	Normal: SBP 120–129 or DBP 80–84	High–normal: SBP 130–139 or DBP 85–89	Grade 1: SBP 140–159 or DBP 90–99	Grade 2: SBP 160–179 or DBP 100–109	Grade 3: SBP ≥180 or DBP ≥110
No other risk factors	No BP intervention	No BP intervention	Lifestyle changes for several months, then drug treatment if preferred by the patient and resources available	Lifestyle changes for several months, then drug treatment	Immediate drug treatment and lifestyle changes
1–2 risk factors	Lifestyle changes	Lifestyle changes	Lifestyle changes for several months, then drug treatment	Lifestyle changes for several months, then drug treatment	Immediate drug treatment and lifestyle changes
3 or more risk factors or TOD or diabetes	Lifestyle changes	Drug treatment and lifestyle changes	Drug treatment and lifestyle changes	Drug treatment and lifestyle changes	Immediate drug treatment and lifestyle changes
ACC	Drug treatment and lifestyle changes	Immediate drug treatment and lifestyle changes	Immediate drug treatment and lifestyle changes	Immediate drug treatment and lifestyle changes	Immediate drug treatment and lifestyle changes

ACC, associated clinical conditions; TOD, target organ damage

Average risk
 Low added risk
 Moderate added risk
 High added risk
 Very high added risk

Στόχευση της Αντιυπερτασικής Αγωγής

- Μείωση της τιμής της αρτηριακής πίεσης στις προβλεπόμενες φυσιολογικές τιμές (τιμές στόχους).
- Προστασία των οργάνων στόχων (καρδιά, νεφροί, εγκέφαλος) από την εμφάνιση παθολογικών καταστάσεων που σχετίζονται με την υπέρταση.
- Αντιμετώπιση ήδη υπαρχόντων νοσημάτων που είτε συνδέονται είτε όχι παθοφυσιολογικά με την υπέρταση.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΛΟΓΗ

- Όλες οι κατηγορίες των αντιυπερτασικών φαρμάκων εμφανίζουν κατά μέσο όρο την ίδια περίπου αποτελεσματικότητα στη μείωση της αρτηριακής υπέρτασης
- Διαφέρουν όμως σημαντικά μεταξύ τους ως προς τις επί μέρους φαρμακολογικές ιδιότητες και δράσεις, δηλαδή ως προς την ικανότητά τους να προστατεύουν ή να θεραπεύουν παθολογικές καταστάσεις που προσβάλλουν τα όργανα στόχους.
- Επομένως, η συνολική κλινική αποτελεσματικότητα των αντιυπερτασικών φαρμάκων διαφέρει σημαντικά ανά κατηγορία , κάθε μία από τις οποίες έχει ένδειξη σε ειδικό υποπληθυσμό υπερτασικών ασθενών.

Ο Καθορισμός του υπο θεραπείαν πληθυσμού γίνεται με βάση την εκτίμηση συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου

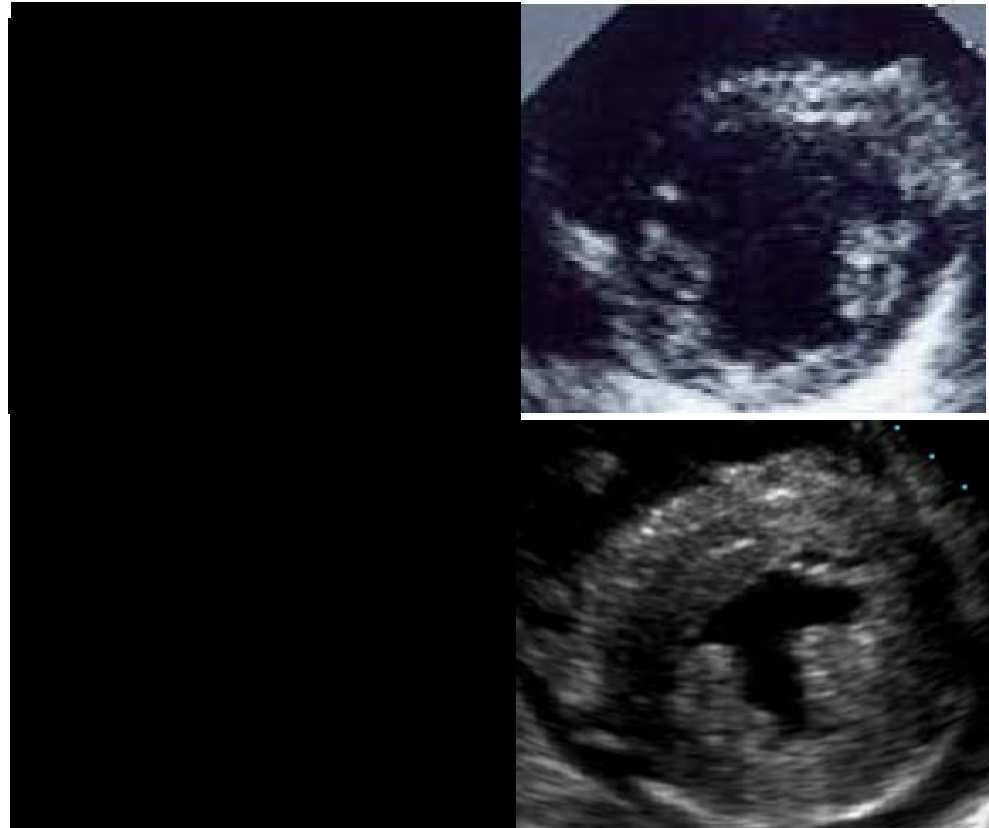
- 1.Η βαρύτητα της υπέρτασης
- 2.Η συνύπαρξη άλλων επιβαρυντικών παραγόντων (δυσλιπιδιμία , διαβήτης κάπνισμα, παχυσαρκία κ.λπ.)
- 3.Η παρουσία νοσημάτων, που αφορούν όργανα στόχους,

- Υποστροφή της υπερτροφίας
- Μείωση της θνητότητας στην καρδιακή ανεπάρκεια
- Μείωση της θνητότητας στην οξεία φάση του εμφράγματος
- Βελτίωση της καρδιακής δυσλειτουργίας μετά από έμφραγμα
- Αντιαθηρωματική δράση και δευτερογενής πρόληψη του εμφράγματος
- Πρόληψη καρδιαγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων
- Βελτίωση της διαβητικής και μη διαβητικής νεφροπάθειας
- Πρόληψη της κλινικής εκδήλωσης του σακχαρώδη διαβήτη

Αποκλειστές AT1 Υποδοχέων (ARBs)

- Υποστροφή της υπερτροφίας
- Μείωση της θνητότητας στην καρδιακή ανεπάρκεια
- Βελτίωση της καρδιακής δυσλειτουργίας μετά από έμφραγμα
- Πρόληψη καρδιαγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων
- Βελτίωση της διαβητικής και μη διαβητικής νεφροπάθειας
- Πρόληψη της κλινικής εκδήλωσης του σακχαρώδη διαβήτη
- Αντιαρρυθμική Δράση.

Υποστρόφη της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας

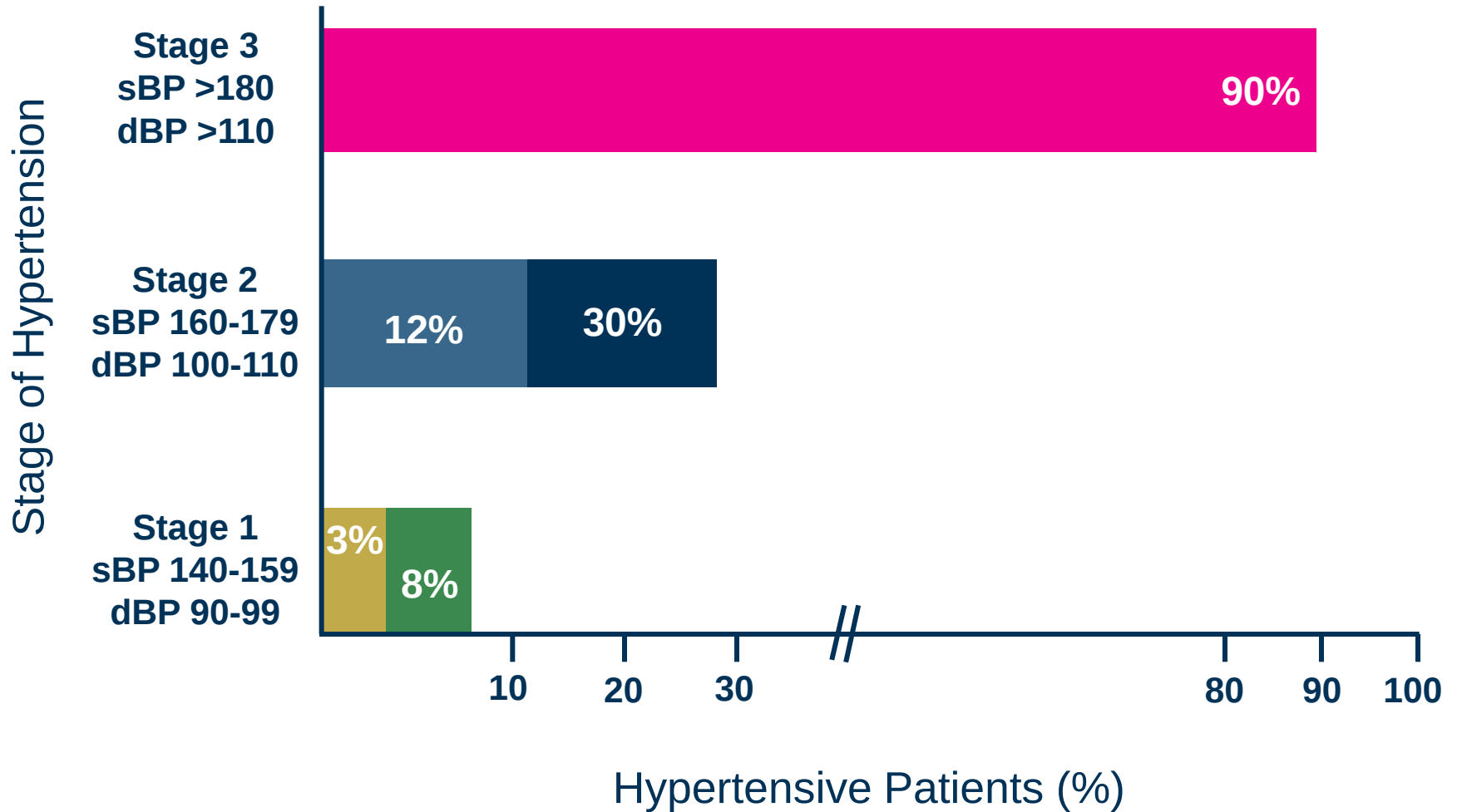


LVH as a Risk Factor for CV morbidity and mortality

LV hypertrophy

- ECG-LV hypertrophy has been shown to be an independent predictor of CV events
- LVH is an important risk factor for CV morbidity and mortality (Framingham Study)
- LVH associated with a 3 to 15-fold increase of CV events
 - Greatest risk ratios for heart failure and stroke
- Regression of LVH: gave a 4-fold decrease in the risk of developing a CV event

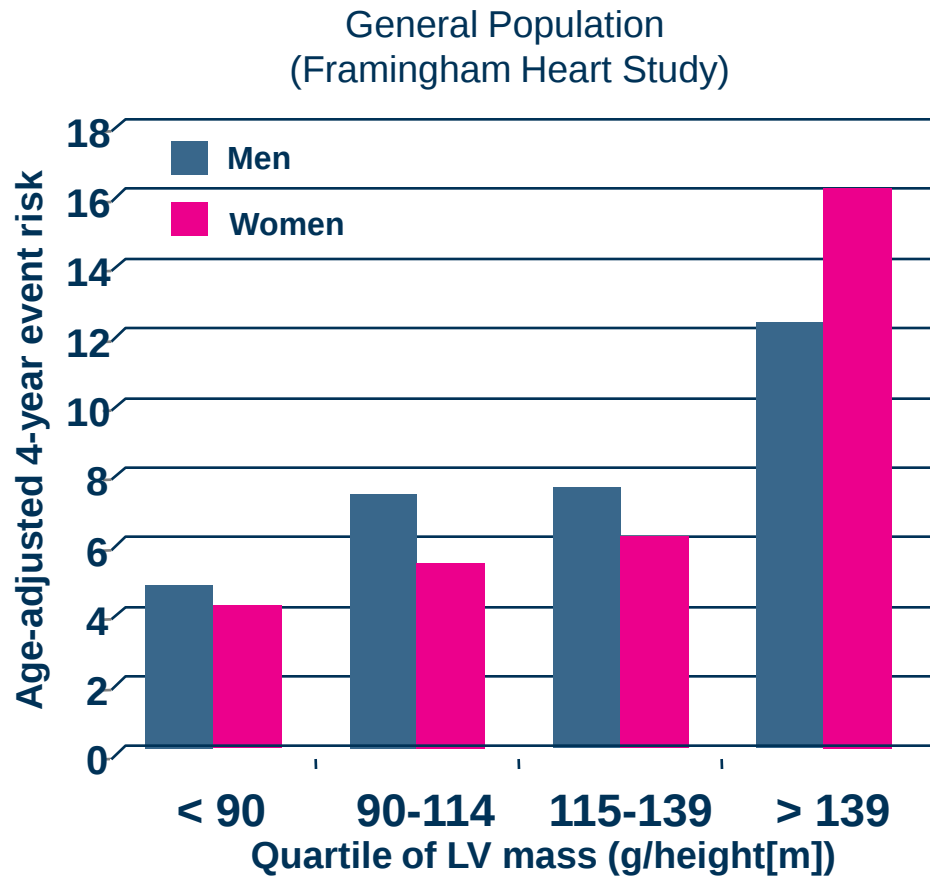
Prevalence of LVH in Hypertension



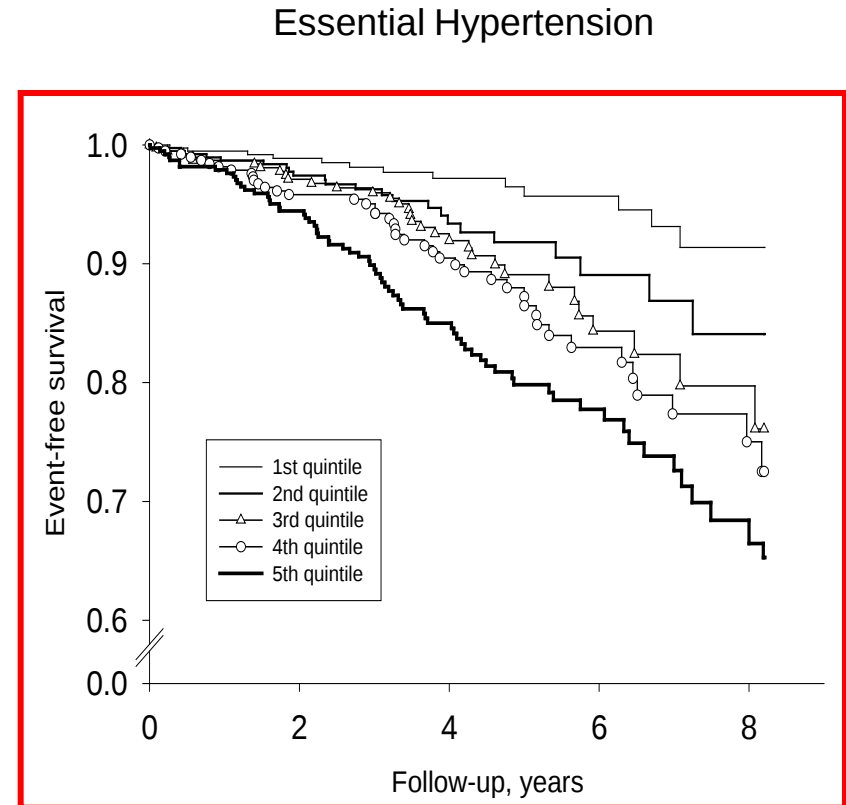
1 Tedesco MA et al. *Clin Cardiol.* 2001;24:603-607. 2 Schmieder RE, Messerli FH. *J Hum Hyperten.* 2000;14:597-604.

3 Kahan T. *J Hypertens.* 1998;16(suppl 7):23-29.

Evidence for a Linear Relation Between LV Mass and Cardiovascular Risk



Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al.
N Engl J Med 1990; 322: 1561-1566



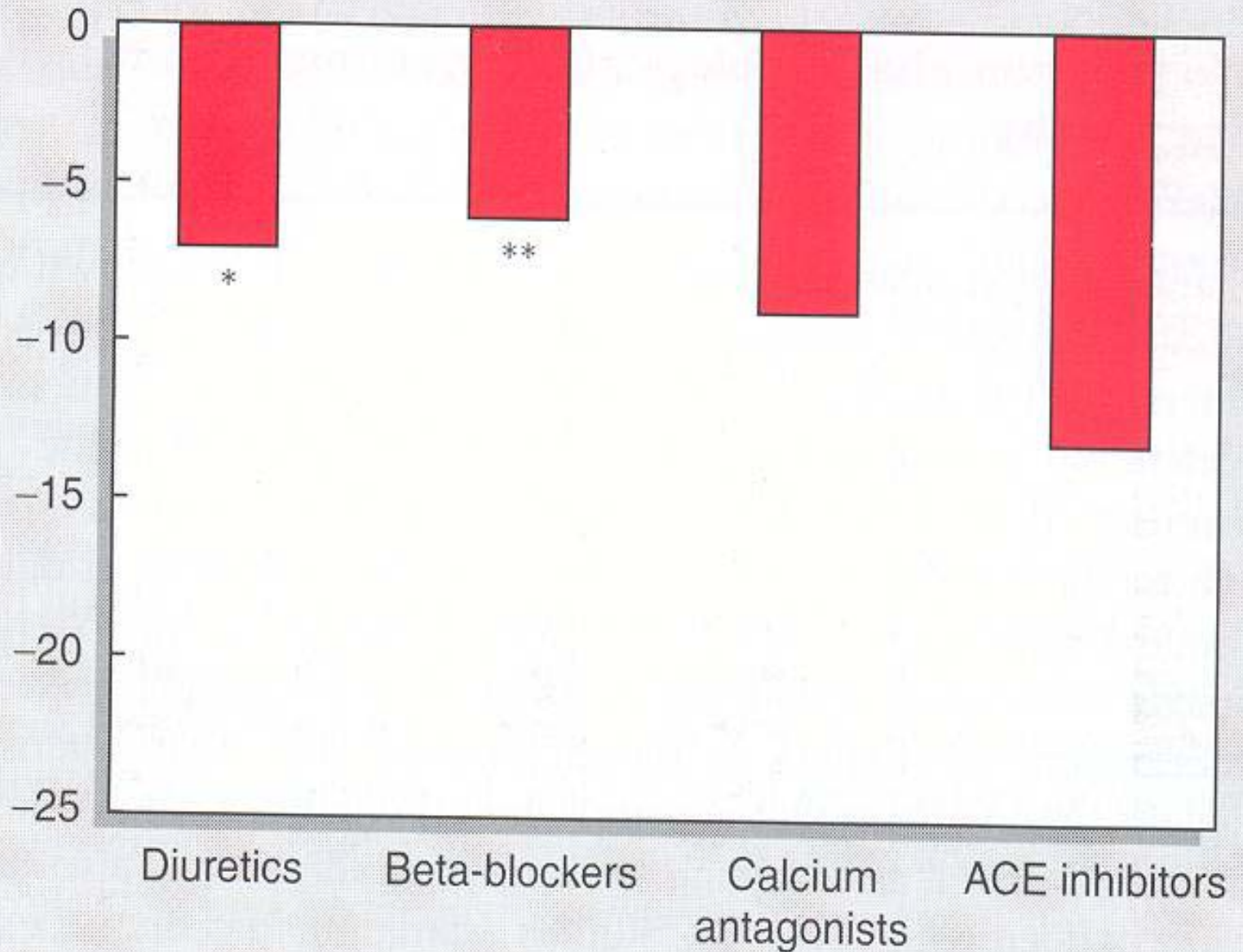
Schillaci G, Verdecchia P, Perticone F, et al.
Hypertension 2000; 35: 580-586

LV hypertrophy

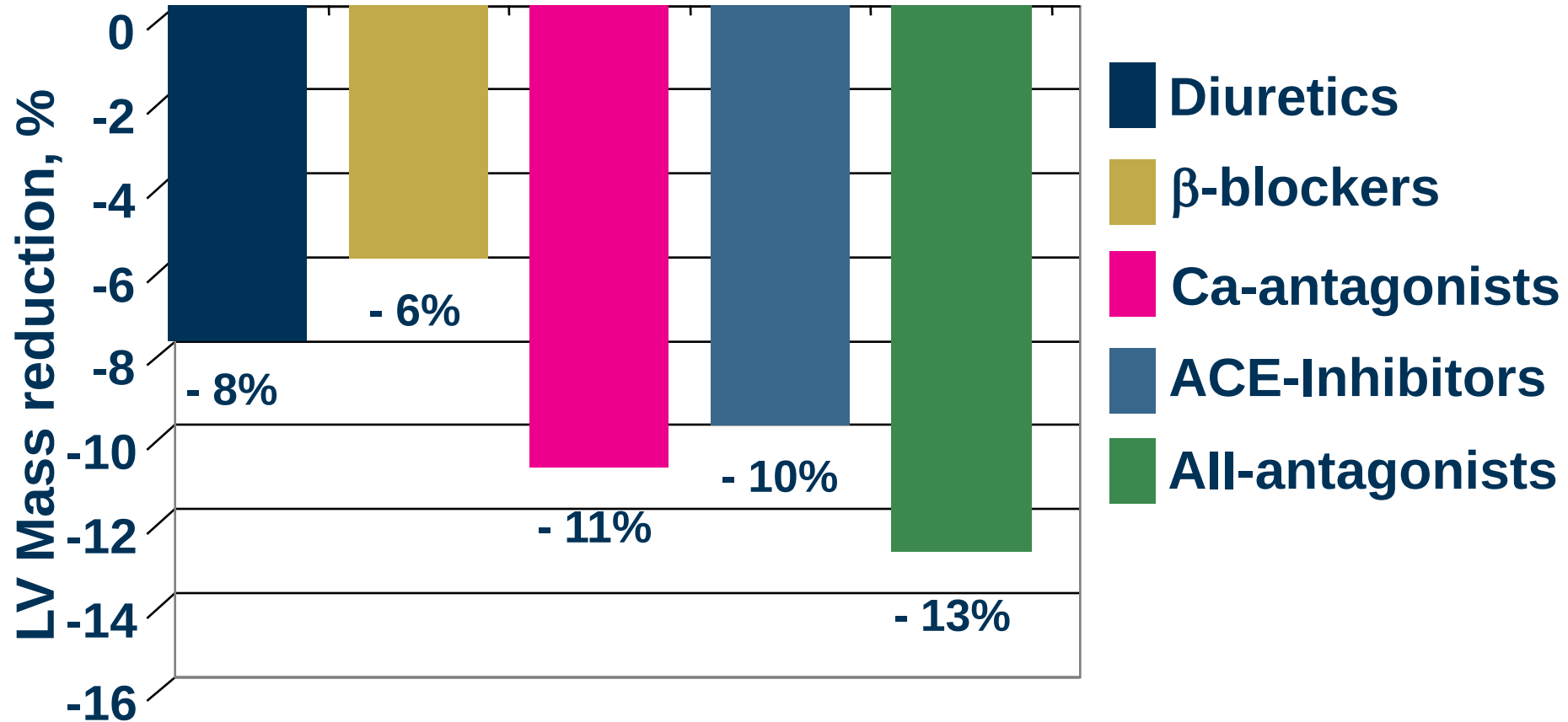
- ARBs have demonstrated a significantly greater regression in LV hypertrophy than the β -blocker atenolol
- The LIFE study also demonstrated that the greater regression of LV hypertrophy with an ARB (losartan) was accompanied by a reduced incidence of CV events

Drug choice and LVH reduction

Change in
LVM index
(%)

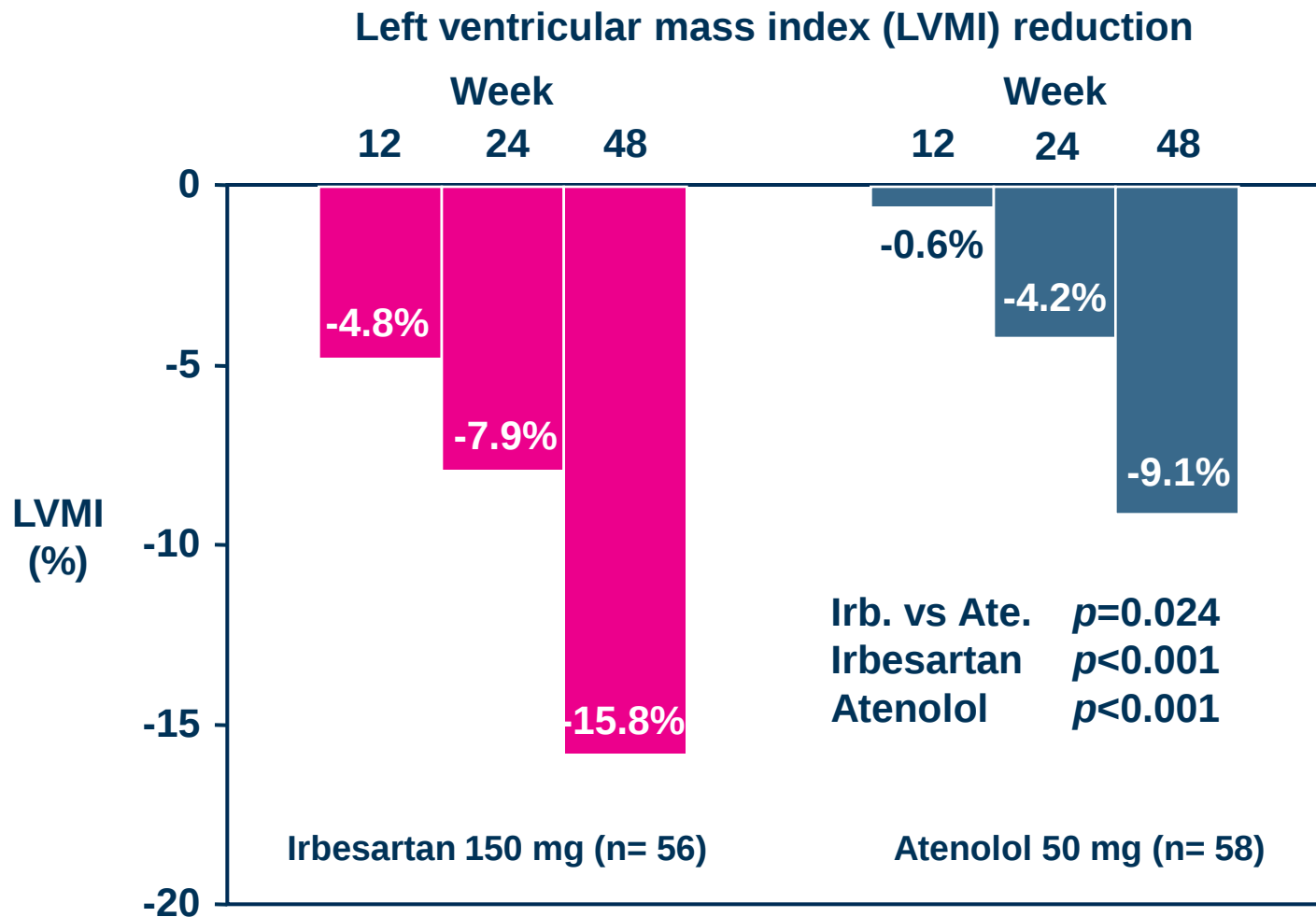


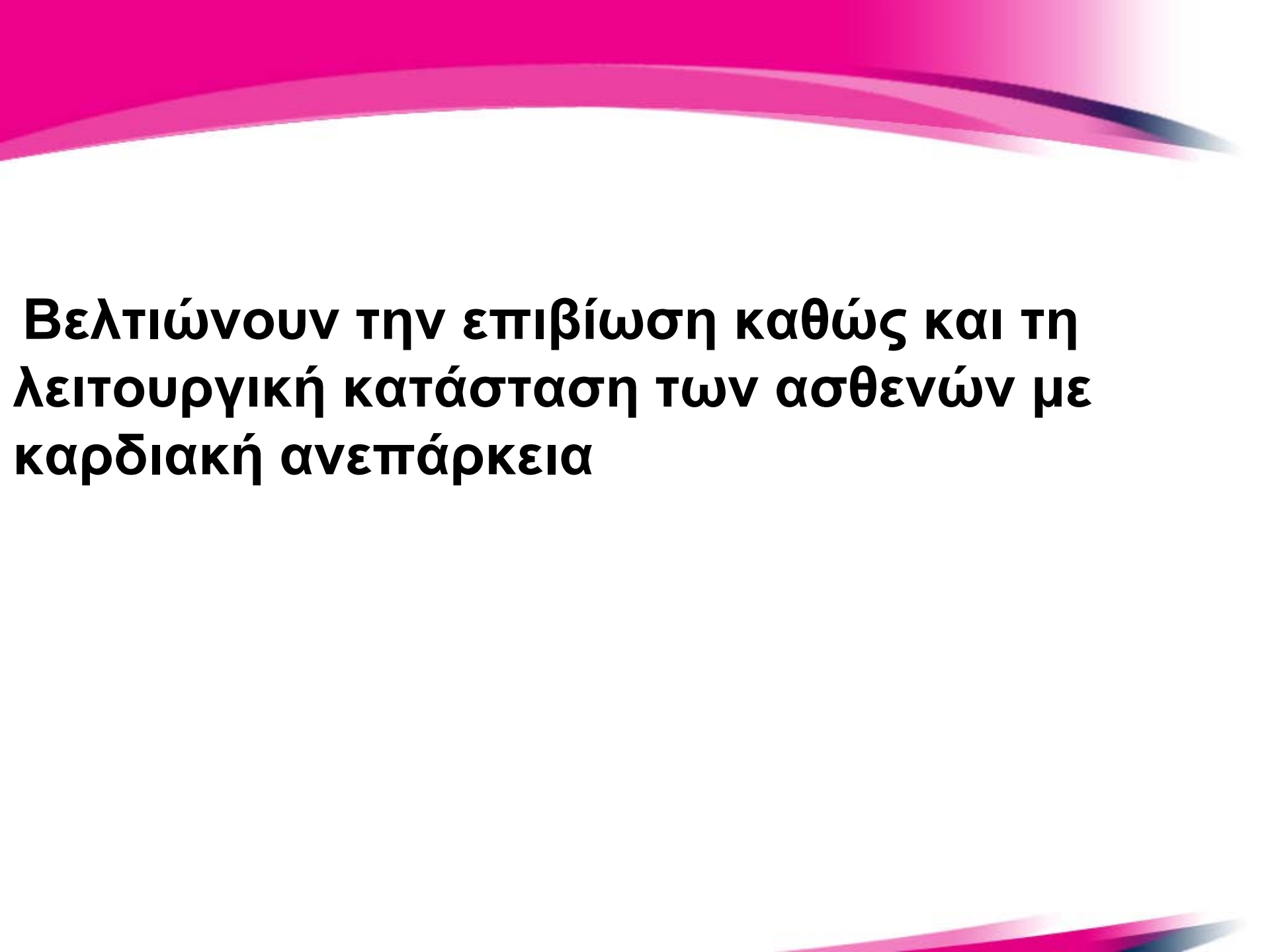
Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials of LV Hypertrophy Regression in Essential Hypertension



80 randomized controlled trials;
4113 patients

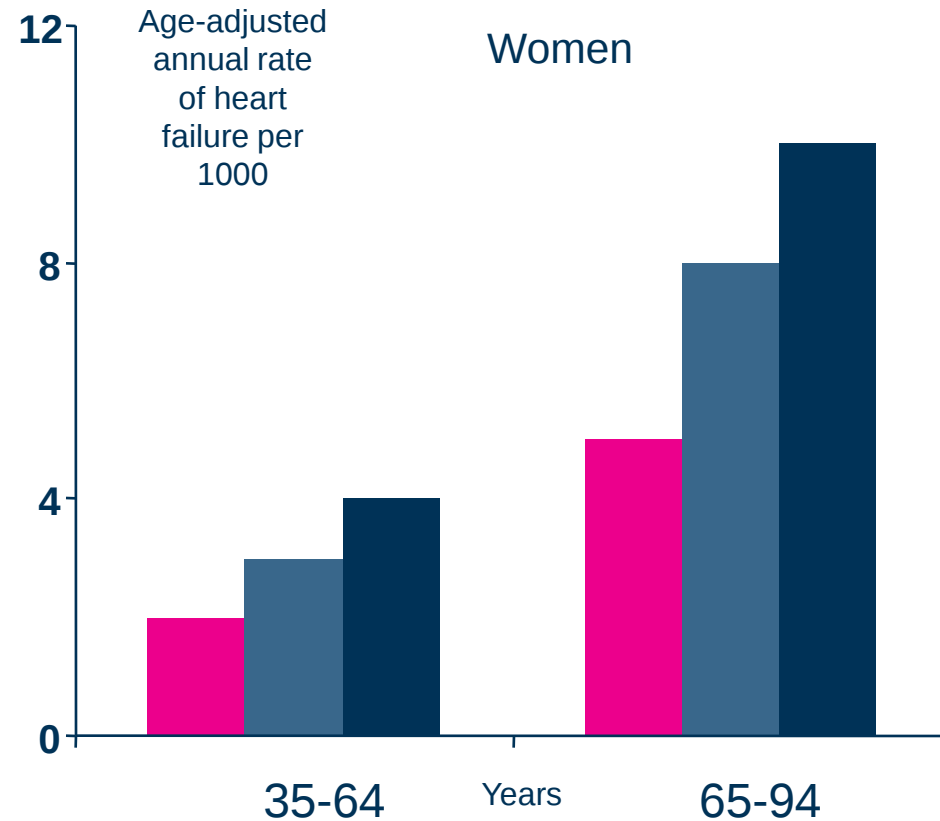
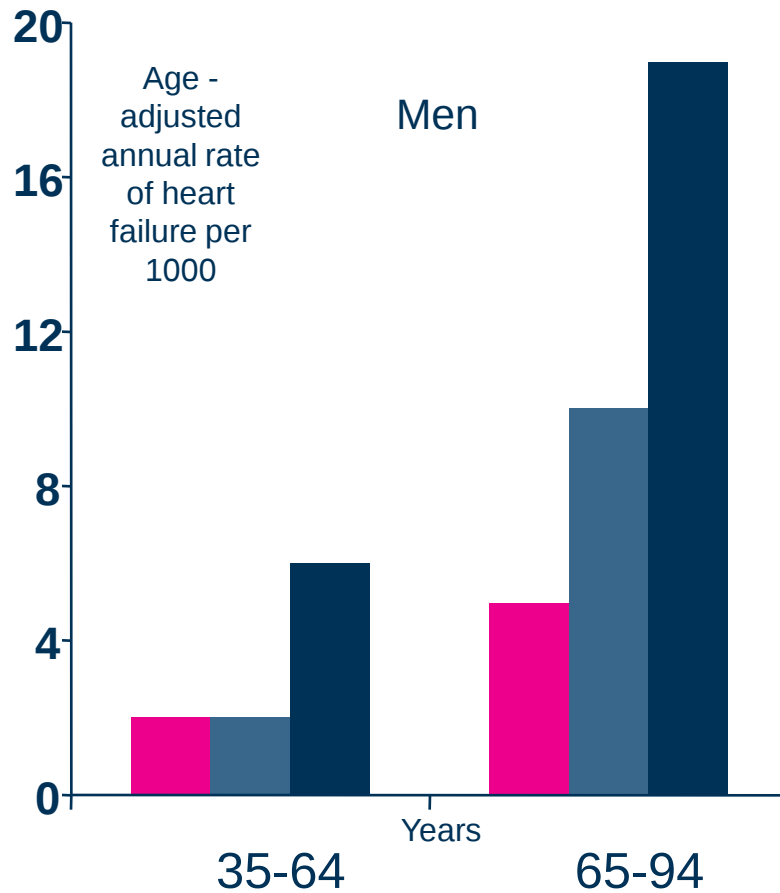
SILVHIA: Irbesartan Provides Greater regression of Left Ventricular Hypertrophy (LVH) than Atenolol





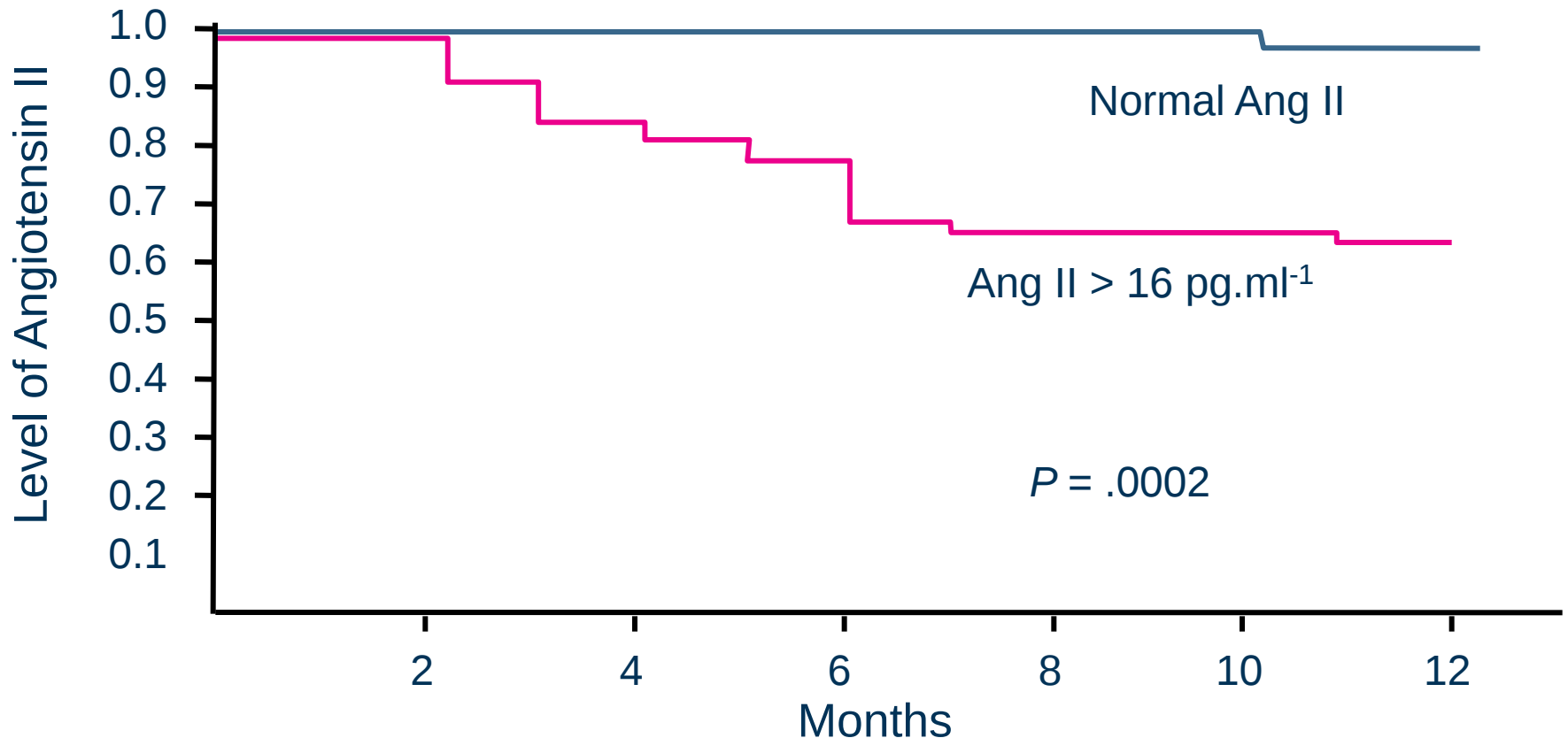
Βελτιώνουν την επιβίωση καθώς και τη λειτουργική κατάσταση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια

Effect of Hypertension on The Risk of HF During 30 Year Follow-up (Framingham)



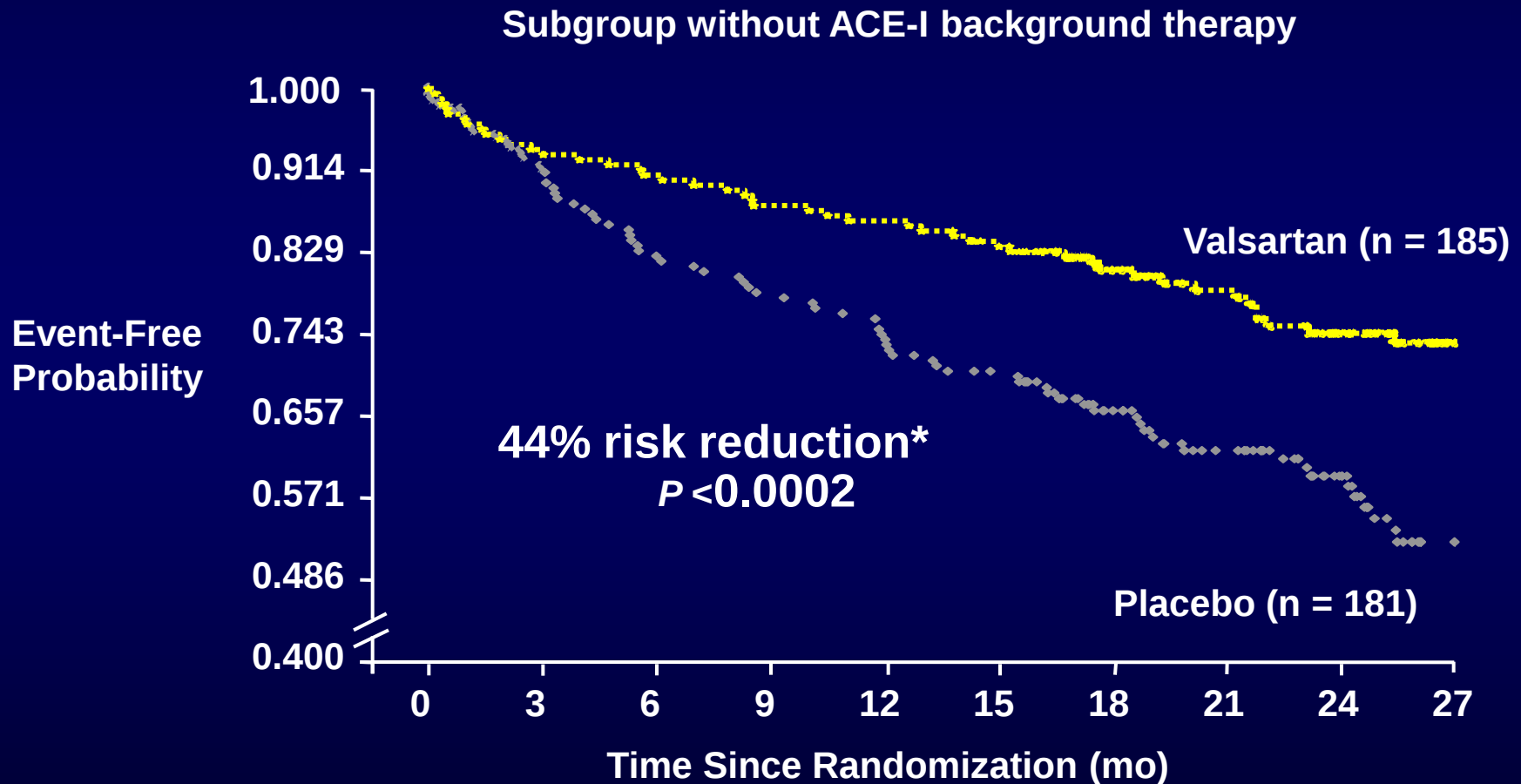
Normal Mild hypertension (140-159/90-94 mmHg) Definite hypertension (>160/95 mmHg)

Ang II and Survival Rates in HF



Kaplan-Meier analysis of cumulative rates of survival in patients with heart failure stratified into two subgroups on the basis of increased plasma angiotensin II levels ($>16 \text{ pg.ml}^{-1}$ or $\leq 16 \text{ pg.ml}^{-1}$).

Val-HeFT: Combined Morbidity End Point



*For morbidity; 34% RR for mortality.

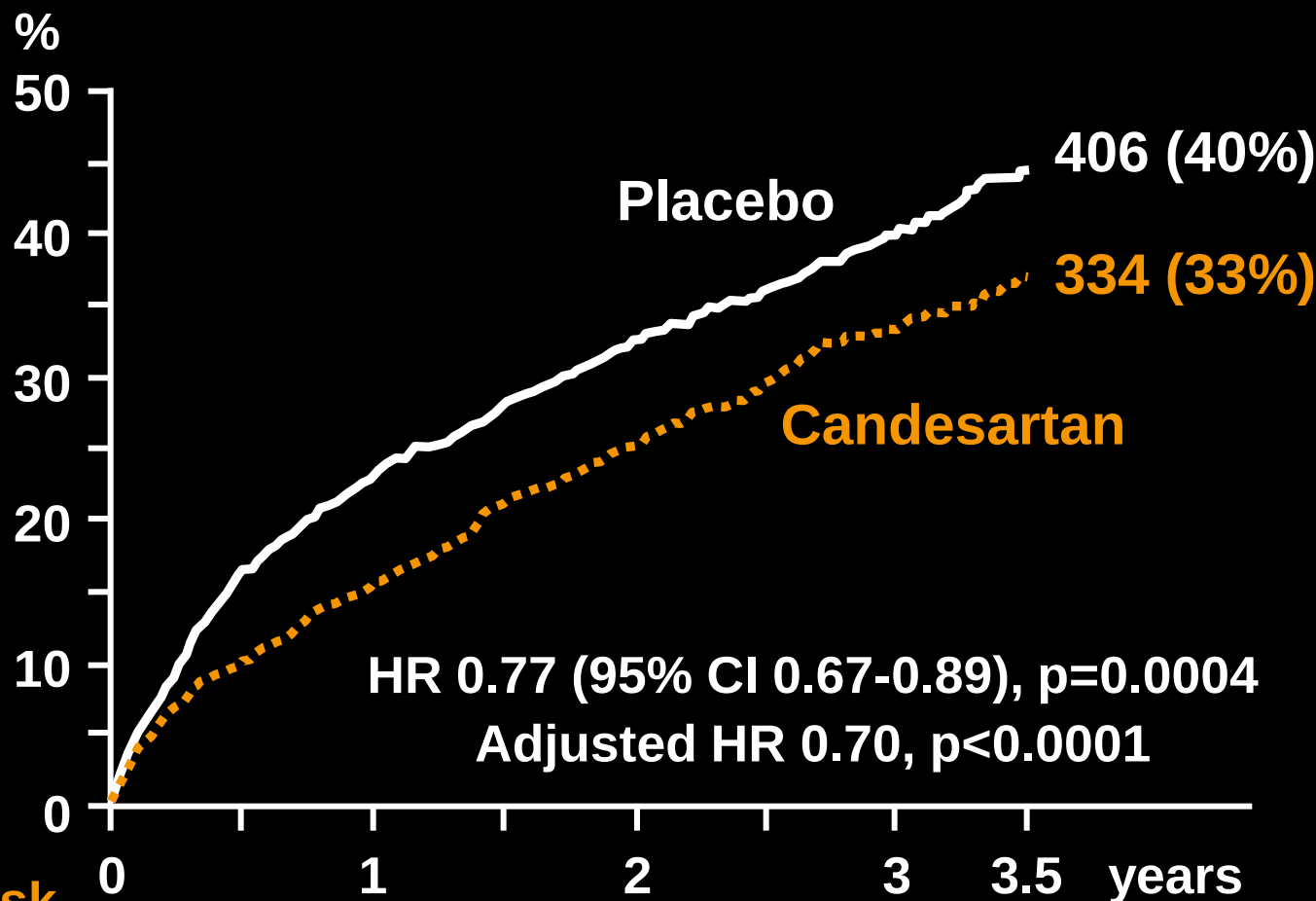
Adapted from Maggioni AP et al. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1414-1421.



CHARM

CHARM-Alternative

Primary outcome, CV death or CHF hospitalisation



Number at risk

Candesartan	1013	929	831	434	122
Placebo	1015	887	798	427	126

- Προφυλάσσουν από την εκδήλωση εμφράγματος μυοκαρδίου δευτερογενώς και βελτιώνουν τις λειτουργικές του επιπτώσεις (δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας).

- Έχουν νεφροπροστατευτική δράση επιβραδύνοντας τη λειτουργική έκπτωση και την εξέλιξη προς το τελικό στάδιο της νεφρικής ανεπάρκειας.

- Προφυλάσσουν από την κλινική εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη σε προδιαθεσικά άτομα
- Βελτιώνουν τη μικρολευκωματινουρία.

Αντιαρρυθμική Δράση

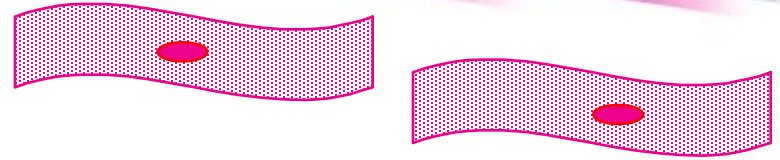
- **Κοιλιακές Αρρυθμίες**
- **Κολπική Μαρμαρυγή**

Κοιλιακές Αρρυθμίες

- Η Καρδιακή Υπερτροφία αποτελεί κατάλληλο ανατομικό και λειτουργικό (ηλεκτροφυσιολογικό) υπόστρωμα για την ανάπτυξη κοιλιακών αρρυθμιών

Arrhythmogenic Effects of Angiotensin II

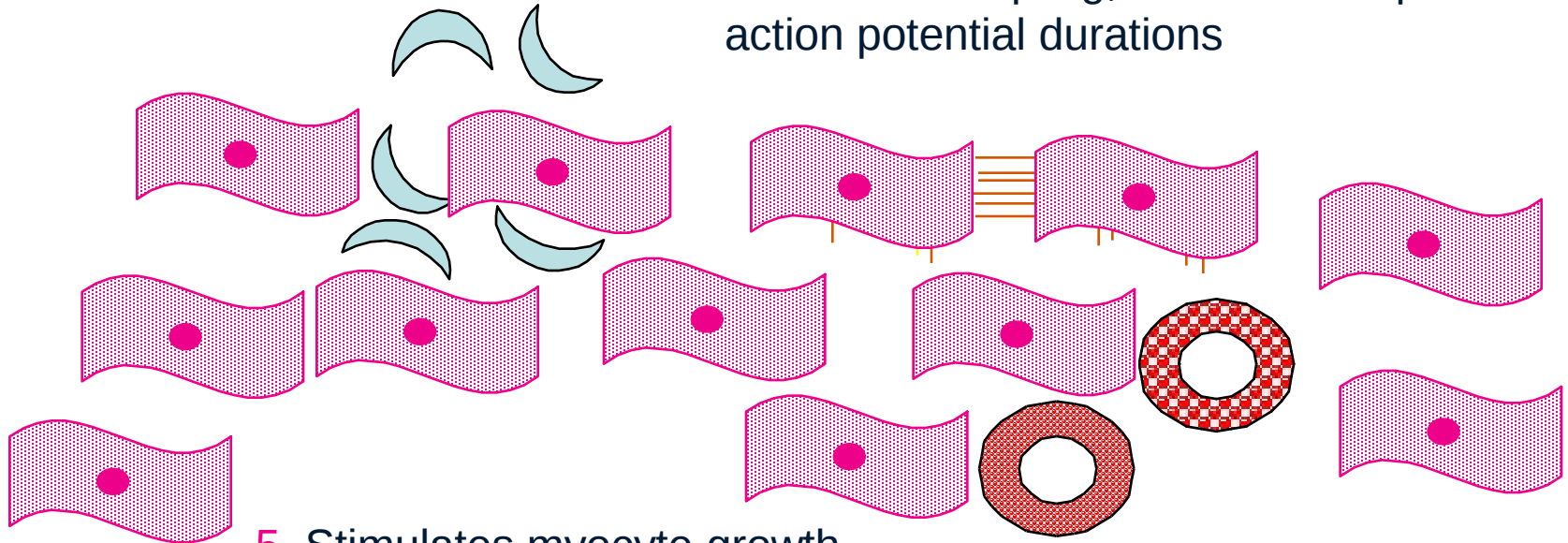
1. Increases wall stress & stretch



2. Facilitates local NA release locally; inhibits central vagal activity

3. Fibrosis

4. Decreased conduction velocity, disorganized cell-to-cell coupling, increased dispersion of action potential durations



5. Stimulates myocyte growth

6. Structural vascular changes; ischemia

LVH leads to QT Dispersion

- QT dispersion
 - Variability in QT interval recorded by 12-lead ECG
 - Reflects heterogeneity of the ventricular recovery times in the ventricular myocardium leading to the creation of reentry circuits
- Long QT interval

Increased QT intervals reflect prolonged action potential in the myocardium
- Prolongation of QT interval and increased QT dispersion associated with risk of life-threatening ventricular arrhythmias (e.g. torsades de pointes) and sudden death

Significance of Changes in QT Indexes

- Myocardial fibrosis and LVH together increase QT dispersion
- Myocardial fibrosis and ischemia affect ventricular repolarization and may generate arrhythmic vulnerability in hypertensive patients

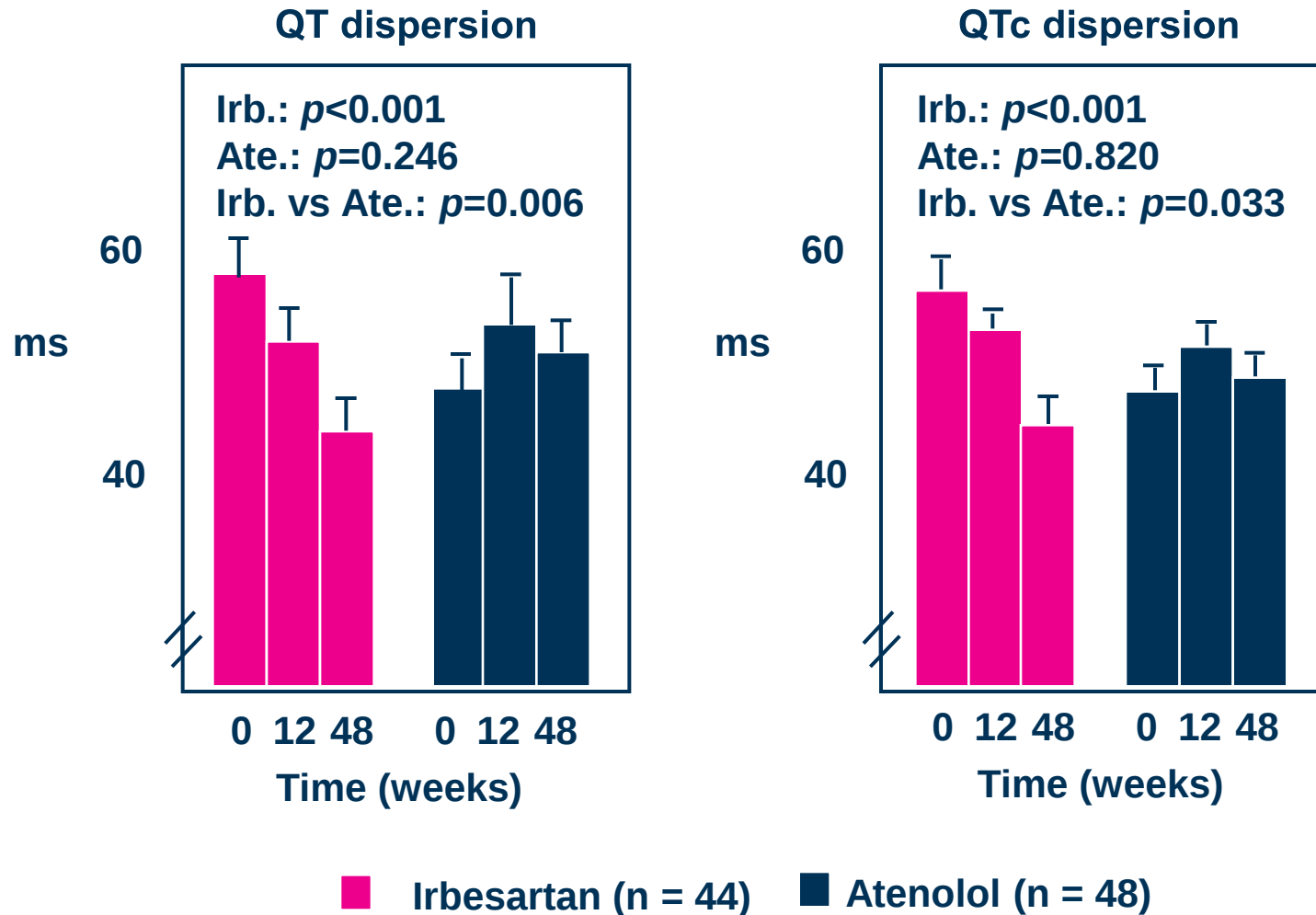
QT Dispersion in Hypertensive Patients

- QT dispersion increased by LVH and hypertension
- QT dispersion provides an early indication of end-organ damage

ARBs Action

- Reduction in QT dispersion with irbesartan is achieved beyond BP lowering
- Irbesartan, by reducing QT dispersion, independently of changes in LVMI, BP or heart rate, may reduce sudden death in hypertensive patients

SILVHIA: Irbesartan Decreases QT Dispersion in Hypertensive Patients with Left Ventricular Hypertrophy

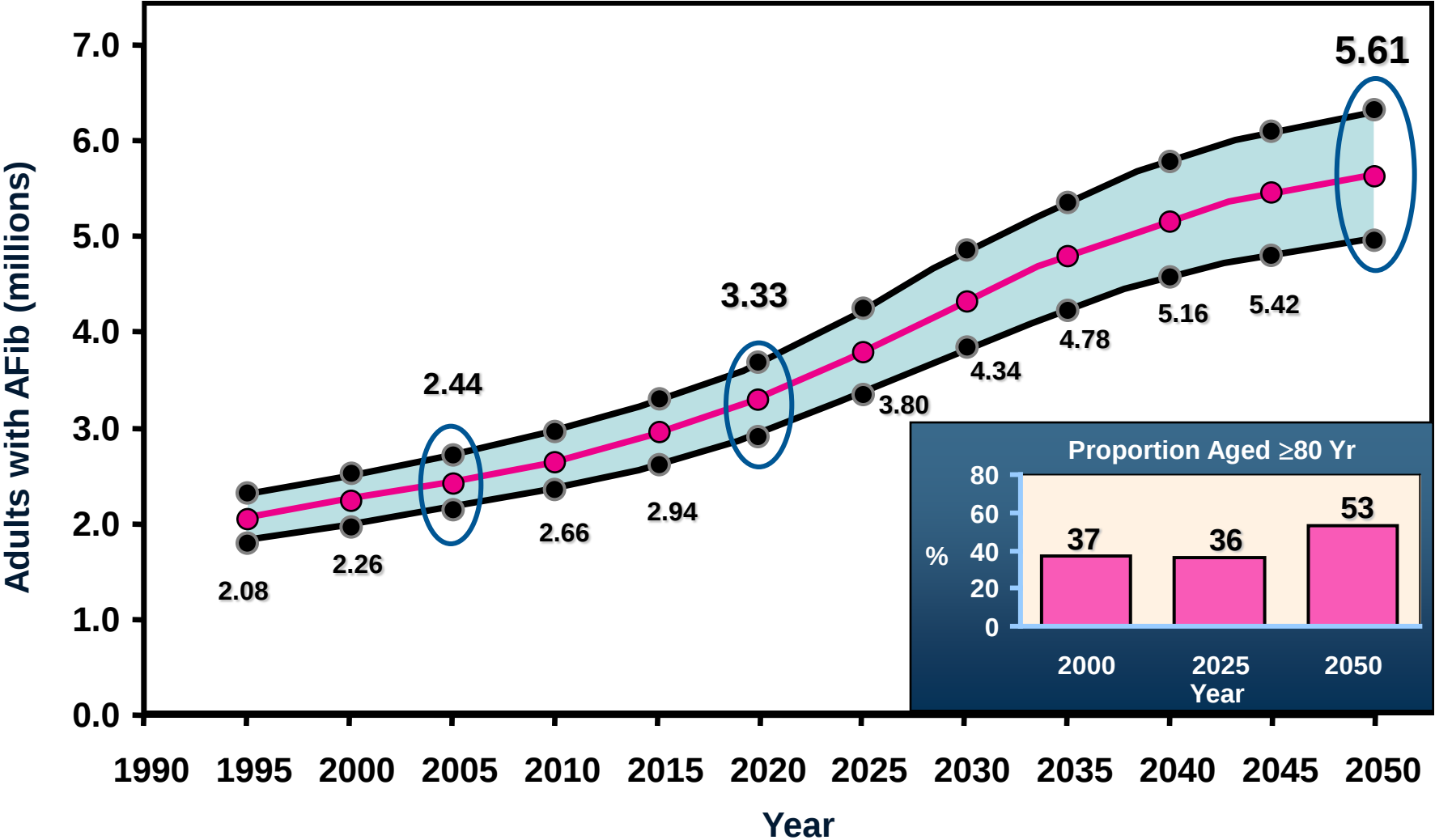




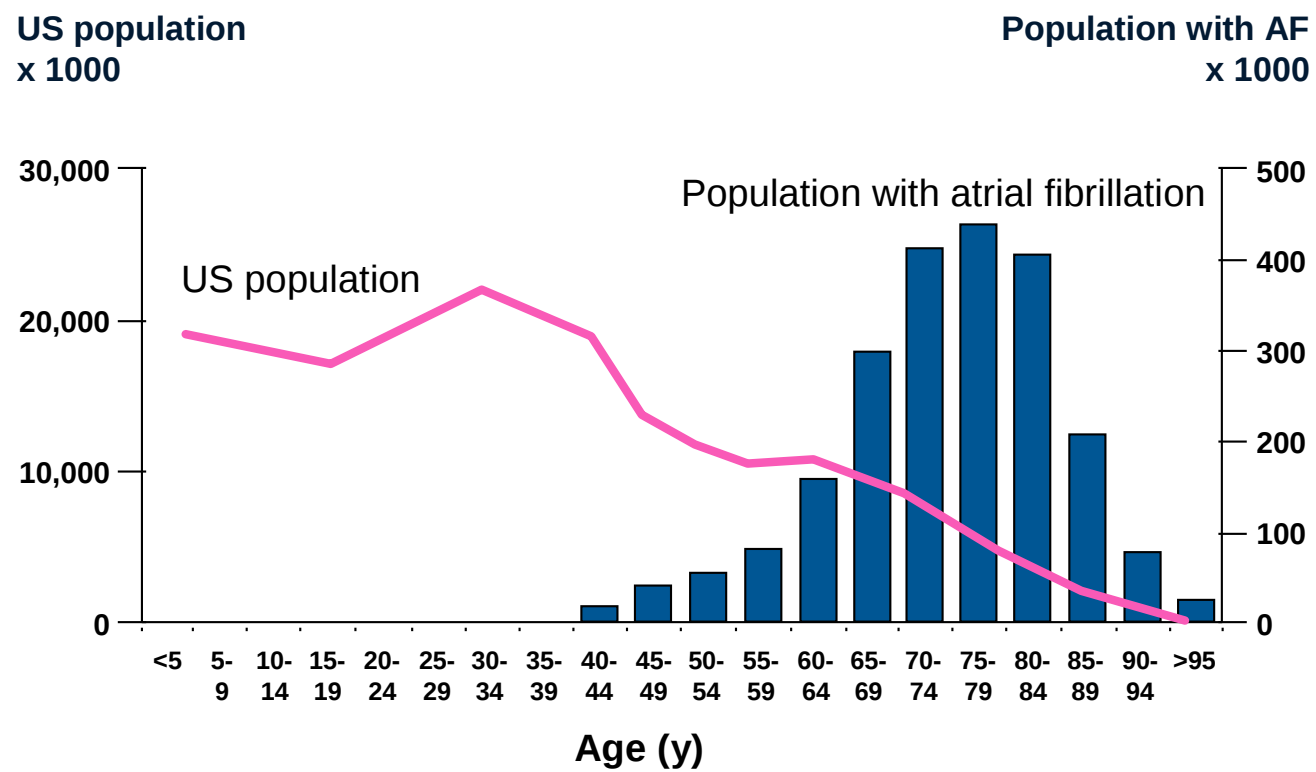
Κολπική Μαρμαρυγή



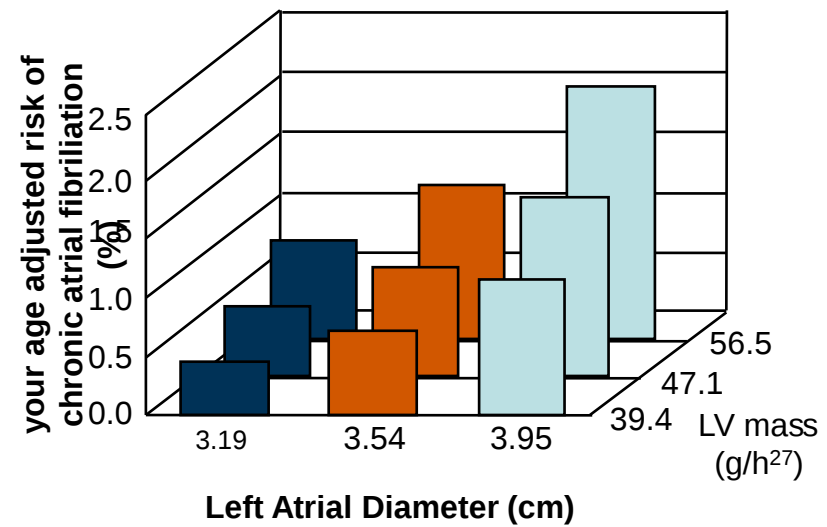
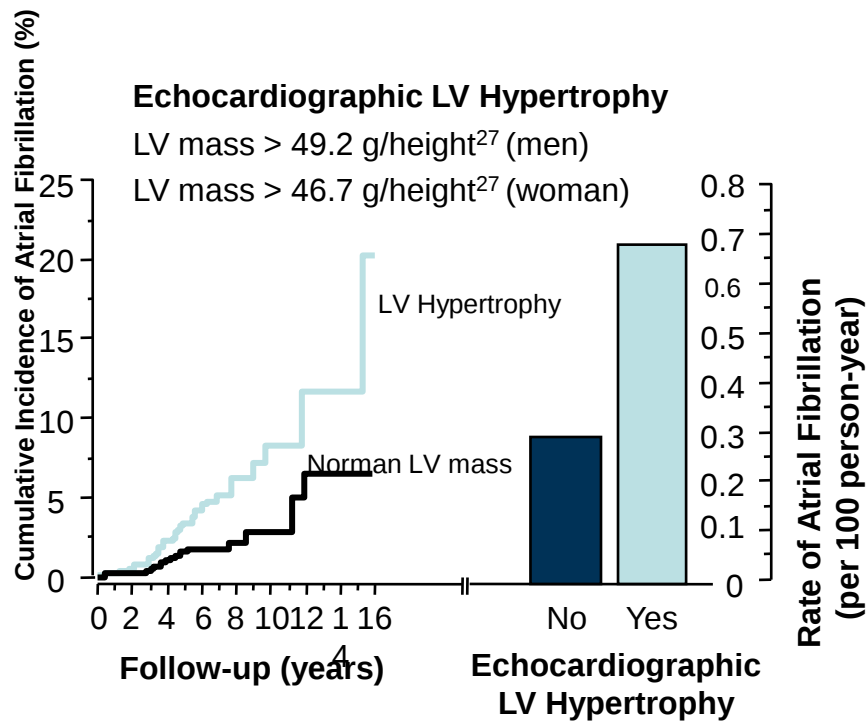
The Atrial Fibrillation Epidemic in the US



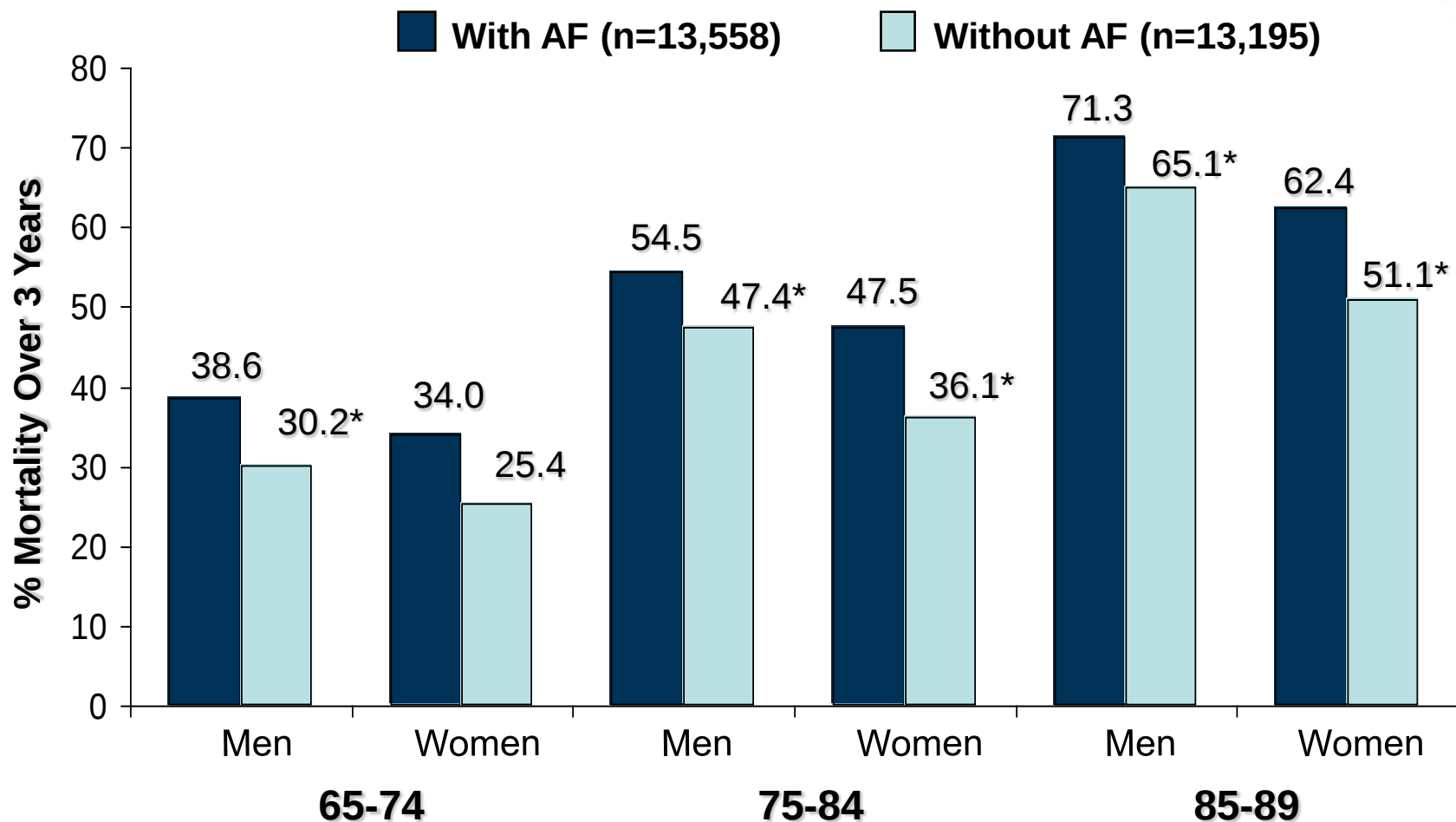
Prevalence of Atrial Fibrillation in the US



Development of AF in Hypertensive Patients

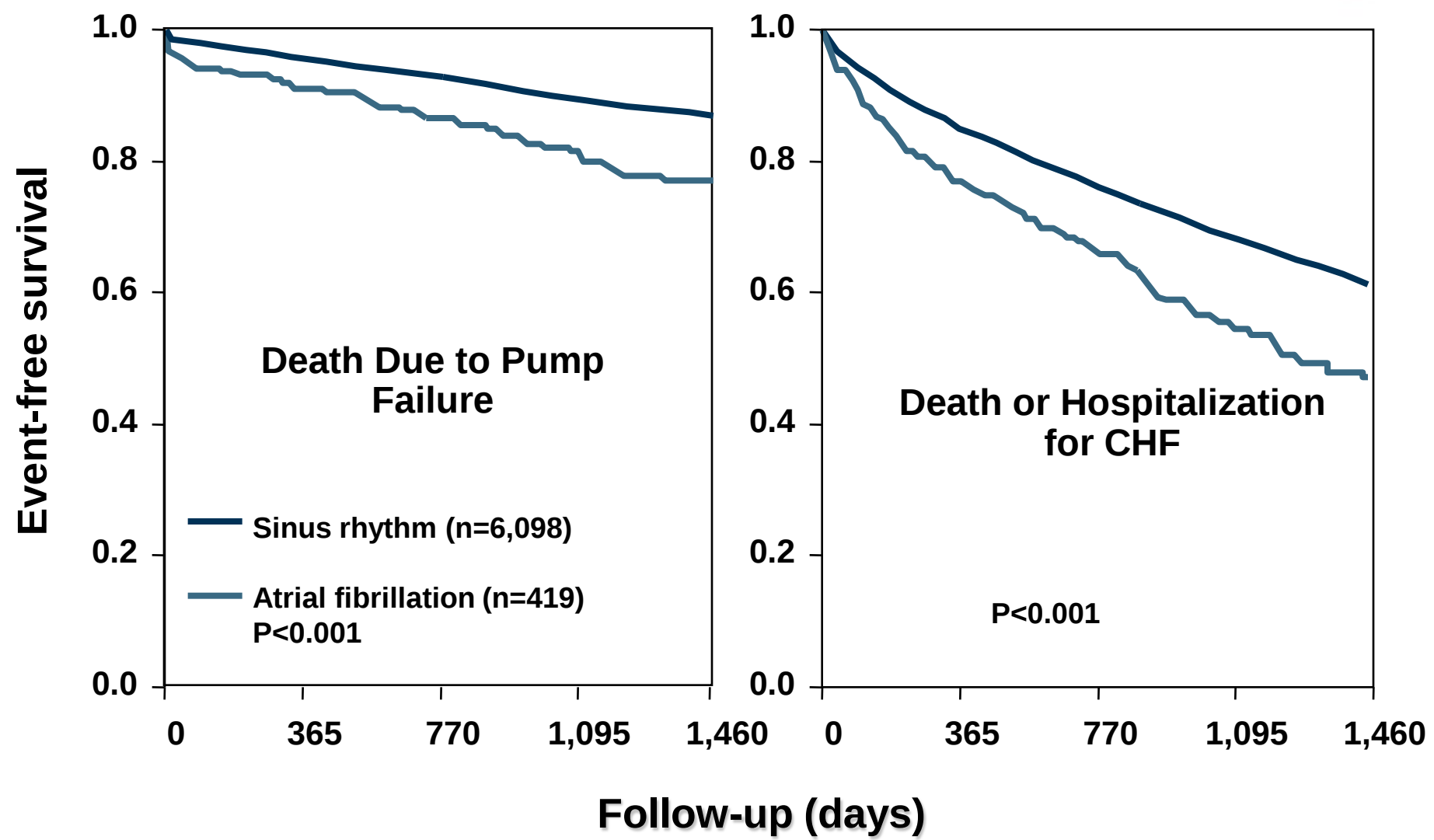


Mortality and AF

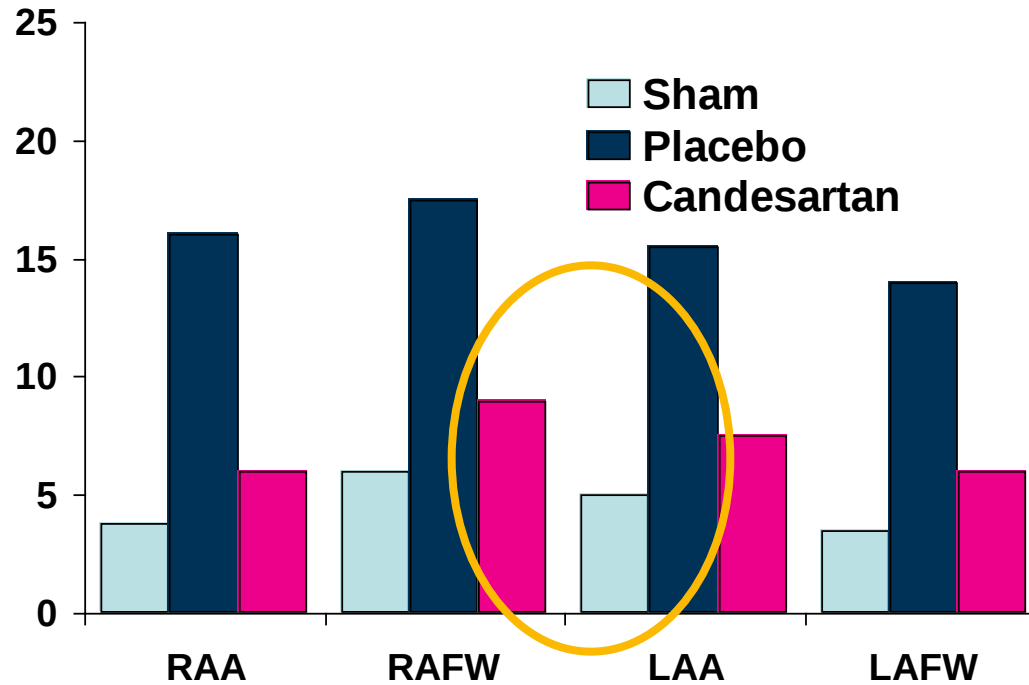


* Significantly different from patients with AF at $P < .05$.

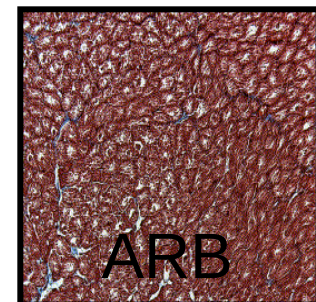
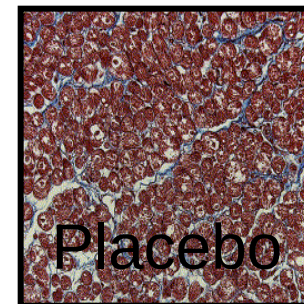
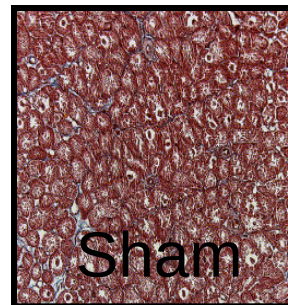
Late Outcomes – SOLVD Trials



Candesartan and Atrial Fibrosis

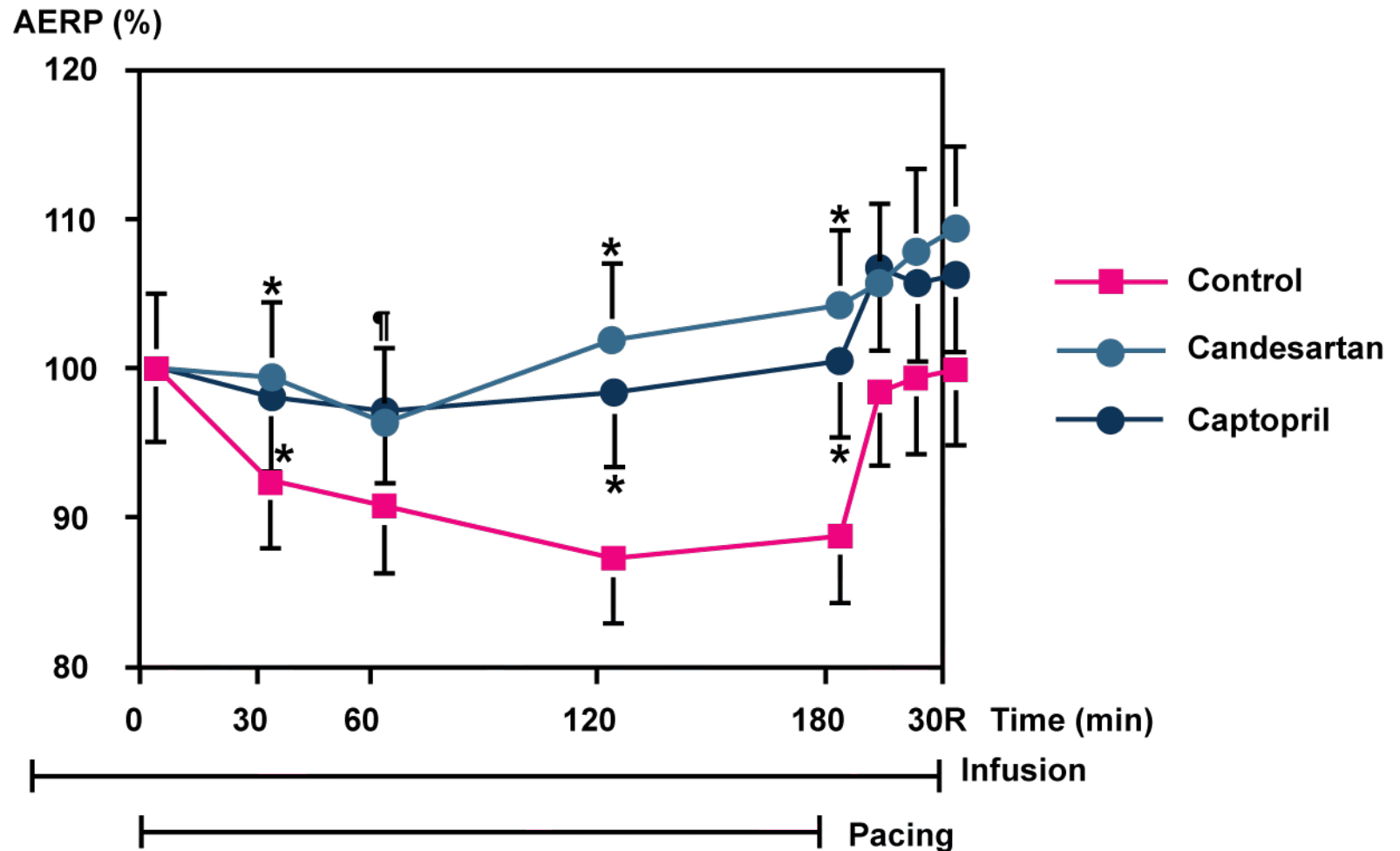


- RA pacing at 400 bpm for five weeks
- RA free wall (masson trichrome stain)



ACE I and ARB prevent electrical remodelling in pacing model of AF

A.



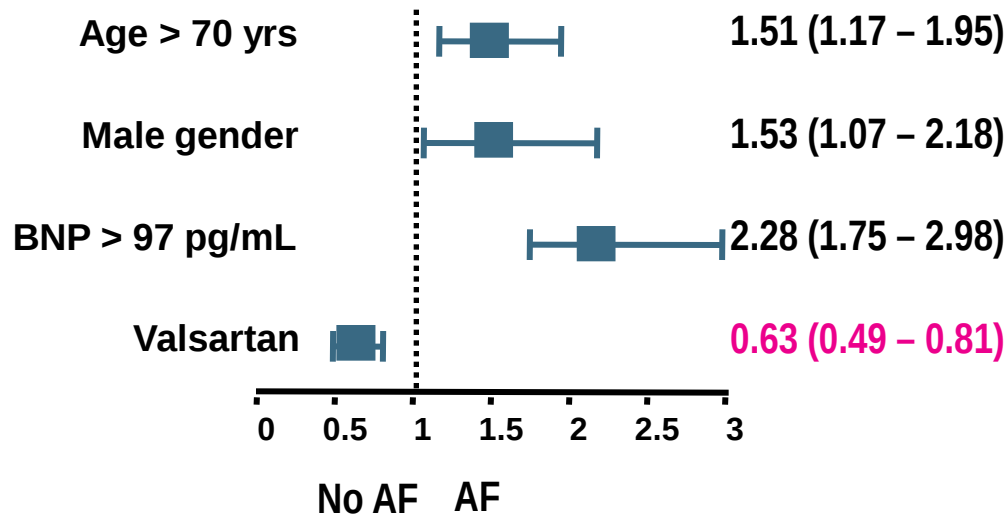
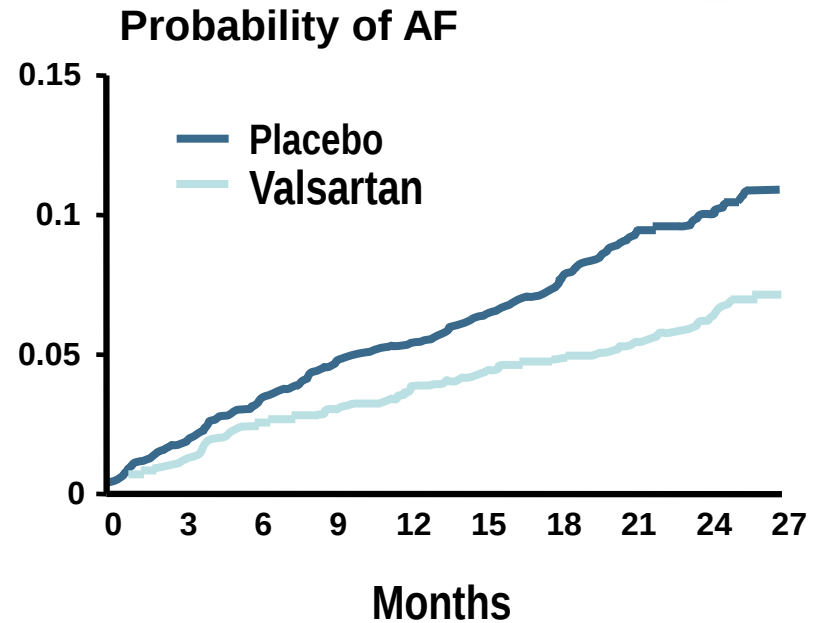
A decorative pink wave graphic at the top of the slide.

Κλινικά Δεδομένα

Valsartan Reduces AF in CHF

The Val-HeFT Study

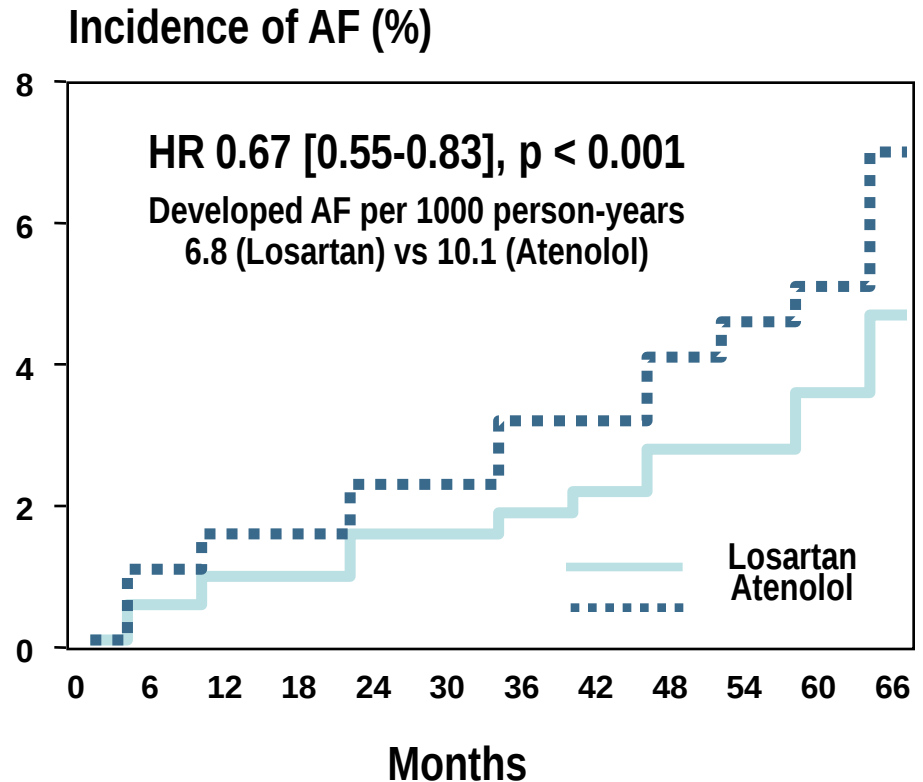
Variable	Valsartan	Placebo	p
Sample	2205	2190	-
NYHA II-III	98.2%	97.7%	-
Hx of AF	12%	12.2%	-
New AF	113	174	0.0002.
	5.12%	7.95%	



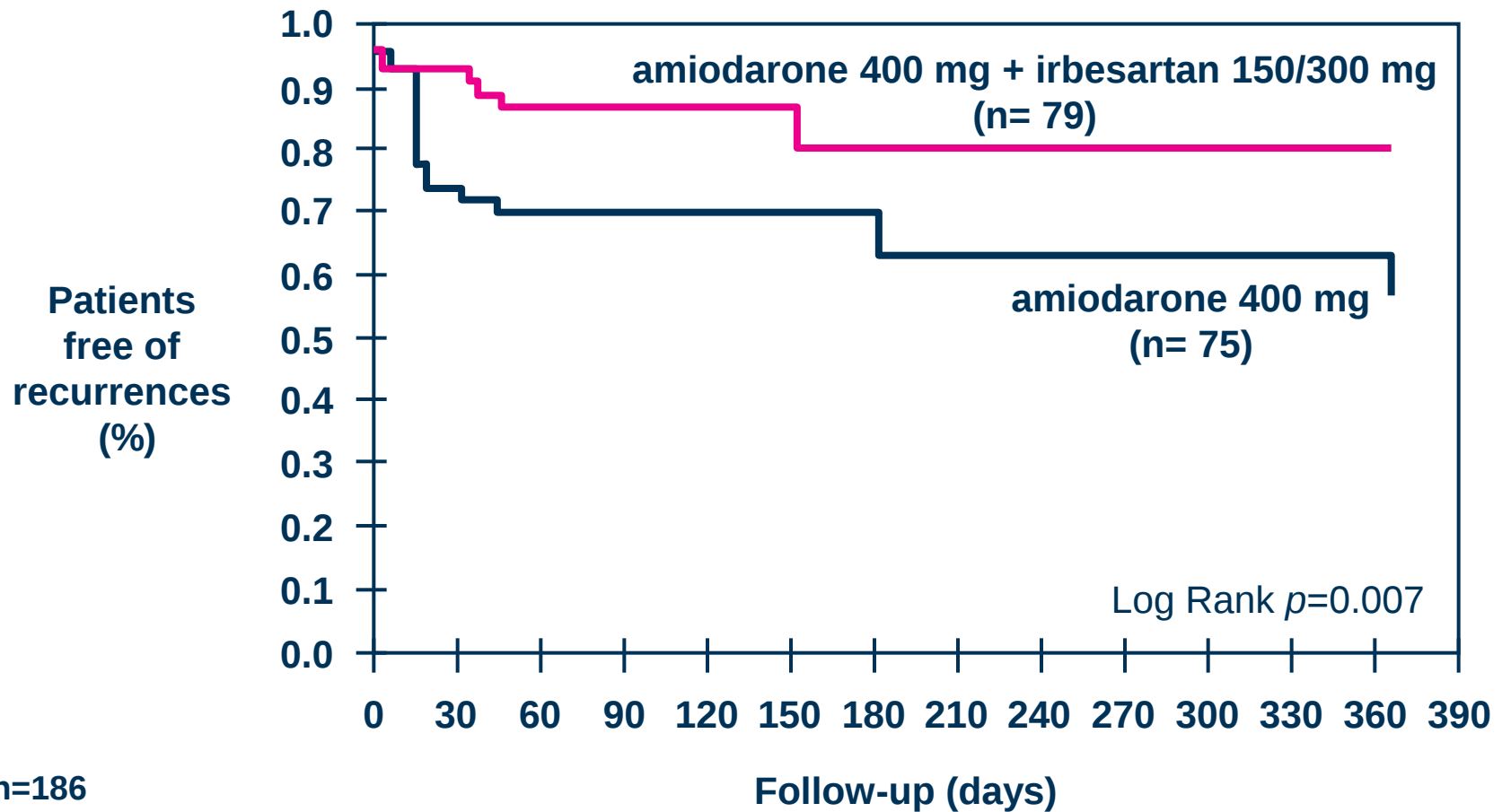
Atrial fibrillation (AF)
Congestive Heart Failure (HF)

Losartan in Hypertensive Patients with AF The LIFE Study

- 1995-1997
- 9,193 HTN, 8,804 no AF
- Losartan vs Atenolol
- Follow-up ~ 4.9 years



Madrid et al.: Addition of irbesartan to amiodarone in reducing recurrence of Atrial Fibrillation (AF)



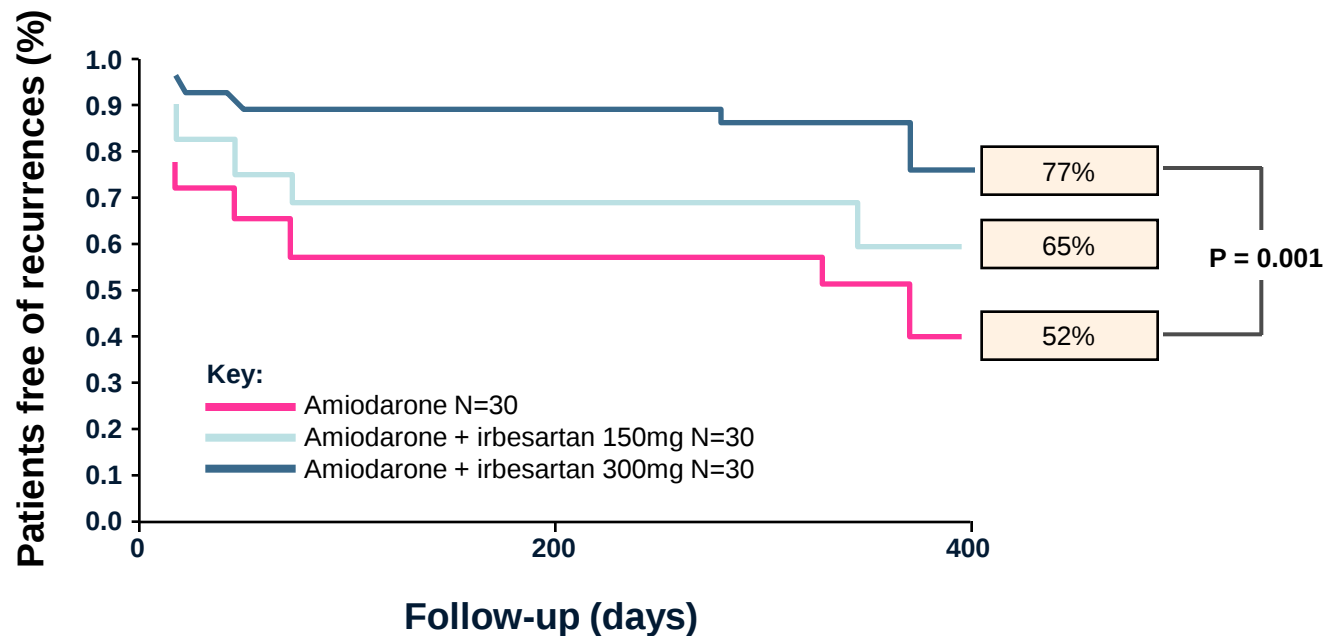
n=186

Inclusion criteria: Patients with persistent AF

Primary endpoint: the length of time to first recurrence of AF

Madrid 2004: Primary endpoint Fibrillation (AF) in Lone AF

Kaplan-Meier curves of the percentage of patients remaining free from recurrence of atrial fibrillation. Time to first ECG-documented recurrence of atrial fibrillation since randomization. Days of follow-up (days), timed after cardioversion.



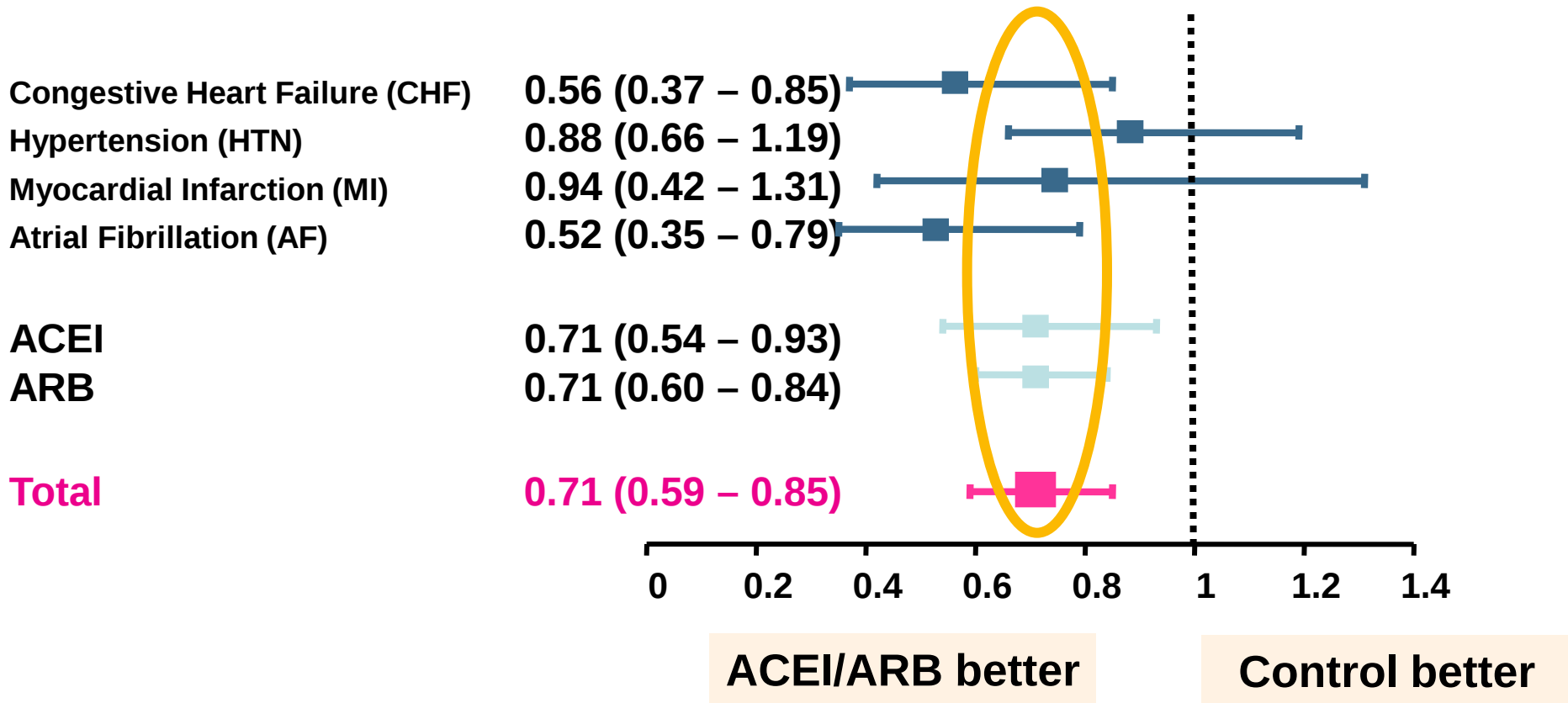
p=0.01 amiodarone versus amiodarone + irbesartan 300mg

Madrid et al.: Addition of Irbesartan to Amiodarone in Reducing Recurrence of Atrial Fibrillation

- Hemodynamic effect:
 - Decreased atrial stretch
 - Lowering end-diastolic left ventricular pressure
- Prevention of electrical remodeling:
 - Direct action on ionic currents at the atrial level
 - Modifying the sympathetic tone
- Preventing structural remodeling
 - Reduction of atrial fibrosis
- Reduction of atrial dilation and apoptosis

Prevention of AF with ACEI and ARBs Meta-Analysis

- 11 studies
- 47,457 patients
- CHF: 4, 10,314 pts
- MI: 2, 10,441 pts
- HTN: 3, 26,403 pts
- AF: 2, 299 pts



- Οι ARBs αποτελούν σημαντική κατηγορία αντιϋπερτασικών φαρμάκων με πολλαπλές δράσεις οι οποίες τους καθιστούν φάρμακα πρώτης εκλογής στη θεραπεία της υπέρτασης στην κλινική πράξη.

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ 2007: ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Η θέση των ανταγωνιστών αγγειοτασίνης II

Υποκλινική Βλάβη Οργάνων Στόχου	Υπερτροφία Αριστερής Κοιλίας Ασυμπτωματική Αθηρωσκλήρωση Μικρολευκωματινουρία Νεφρική Δυσλειτουργία	AMEA, CA, ARB CA, AMEA AMEA, ARB AMEA, ARB
Κλινικό σύμβαμα	Προηγούμενο ΑΕΕ** Προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου Ασταθής στηθάγχη Καρδιακή ανεπάρκεια Υποτροπή Κολπικής Μαρμαρυγής Εμμένουσα Κολπική Μαρμαρυγή ΝΑΤΣ*/Πρωτεΐνουρία Περιφερική Αρτηριακή Νόσος	Κάθε αντιυπερτασικό φάρμακο BB, AMEA, ARB BB, CA, Διουρητικό, BB, AMEA, ARB , ανταγωνιστές αλδοστερόνης ARB , AMEA, BB, μη-διϋδροπυρηδινικοί CA AMEA, ARB , διουρητικά αγκύλης, CA
Νοσήματα	Μεμονωμένη συστολική υπέρταση (ηλικιωμένοι) Μεταβολικό σύνδρομο Σακχαρώδης Διαβήτης Κύηση Μαύρη Φυλή	Διουρητικό, CA AMEA, ARB , CA AMEA, ARB CA, μεθυλντόπα, BB διουρητικά, CA

CA: Ανταγωνιστές ασβεστίου, ARB: Ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης II, BB: Β-αποκλειστές, AMEA: Αναστολείς Μετατρεπτικού Ενζύμου Αγγειοτασίνης, *ΝΑΤΣ: Νεφρική Ανεπάρκεια Τελικού Σταδίου, **ΑΕΕ: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ



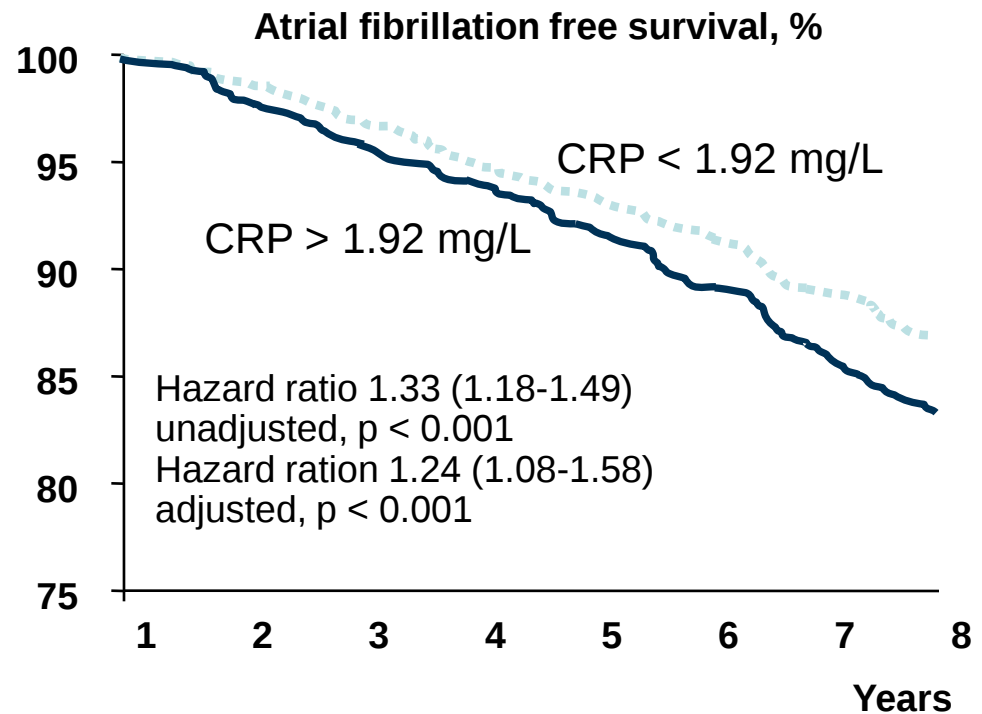
ESH/ESC Guidelines: Stratification of Risk to Quantify Prognosis

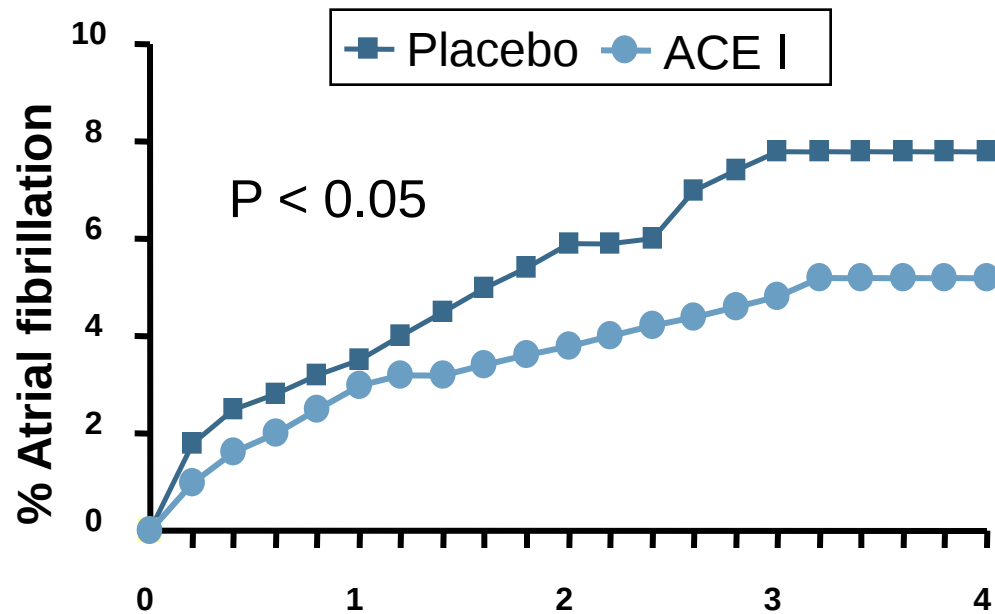
Other Risk Factors and Disease History	Blood Pressure (mmHg)				
	Normal SBP 120-129 or DBP 80-84	High Normal SBP 130-139 or DBP 85-89	Grade 1 SBP 140-159 or DBP 90-99	Grade 2 SBP 160-179 or DBP 100-109	Grade 3 SBP ≥ 180 or DBP ≥ 110
No other risk factors	Average risk	Average risk	Low added risk	Moderate 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 risk factors or TOD or diabetes	Moderate added risk	High added risk	High added risk	High added risk	Very high added risk
	High added risk	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk

ACC: associated clinical conditions; TOD: target organ damage; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure

Inflammation and AF: Cardiovascular Health Study

- 5806 subjects ≥ 65 years
- 897 developed AF during 7.8 years of follow-up
- Median CRP 2.42 mg/L (1.29-5.02) in AF, 1.89 mg/L (0.95-3.37) in non-AF





- AMI + ↓ EF (<35%)
- Prospective randomized
- 1577 pts in SR at start
- 64 → AF on follow-up
- Trandolapril reduced risk of developing AF

Prospective Study of Enalapril in AF

- 2001-2003, n = 145
- Scheduled DCC
- Randomization
 - Amio alone
 - Amio + Enalapril 20 mg
- Pre-treatment 4 weeks
- Follow-up 270 d

