

Θεραπευτική προσέγγιση ασθενούς με αρτηριακή υπέρταση

Αστέριος Καραγιάννης, MD, FESH, FASA

Καθηγητής Παθολογίας ΑΠΘ

Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική

Ιπποκράτειο Νοσοκομείο

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Ασθενής, άνδρας, ηλικίας 58 ετών, προσέρχεται στον ιατρό διότι τους τελευταίους 3 μήνες εμφανίζει επίπεδα ΣΑΠ=160-170 mmHg και ΔΑΠ=100-105 mmHg, παρά την εφαρμογή υγιεινοδιαιτητικών μέτρων.

Ατομικό αναμνηστικό: ελεύθερο.

Καπνιστής 20 τσιγάρων / ημερ. (30 έτη).

Κληρονομικό αναμνηστικό: πατέρας υπέρτασικός, μητέρα διαβητική.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

- ◆ Αρτηριακή πίεση 165/100 mmHg, σφύξεις 72/min.
- ◆ BMI: 31.2 kg/m²
- ◆ Περίμετρος μέσης: 107 cm
- ◆ Βυθοσκόπηση: στένωση των αρτηριολίων
- ◆ Φυσήματα στο επιγάστριο: όχι
- ◆ Λοιπή εξέταση κ.φ.
- ◆ ΗΚΓ: υπερτροφία αριστεράς κοιλίας

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Hct=39%, Hb=13.2 mg/dl

Γλυκόζη=98 mg/dl, Κάλιο=4.1 mEq/L

Κρεατινίνη=0.8 mg/dl, e-GFR=98 ml/min/1.73m²

Λεύκωμα ούρων: 340 mg/24ωρο

Χοληστερίνη=264 mg/dl, τριγλυκερίδια=189 mg/dl

HDL=30 mg/dl, LDL=172 mg/dl

ΕΡΩΤΗΣΗ 1η

Ποιό είναι το φάρμακο εκλογής για τον ασθενή;

1. Διουρητικό
2. β-αποκλειστής
3. Ανταγωνιστής ασβεστίου
4. Αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου
5. Ανταγωνιστής των υποδοχέων AT_1 της αγγειοτενσίνης II

ΕΝΑΡΞΗ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

JNC-7

Θειαζιδικά **διουρητικά** για
τους περισσότερους.

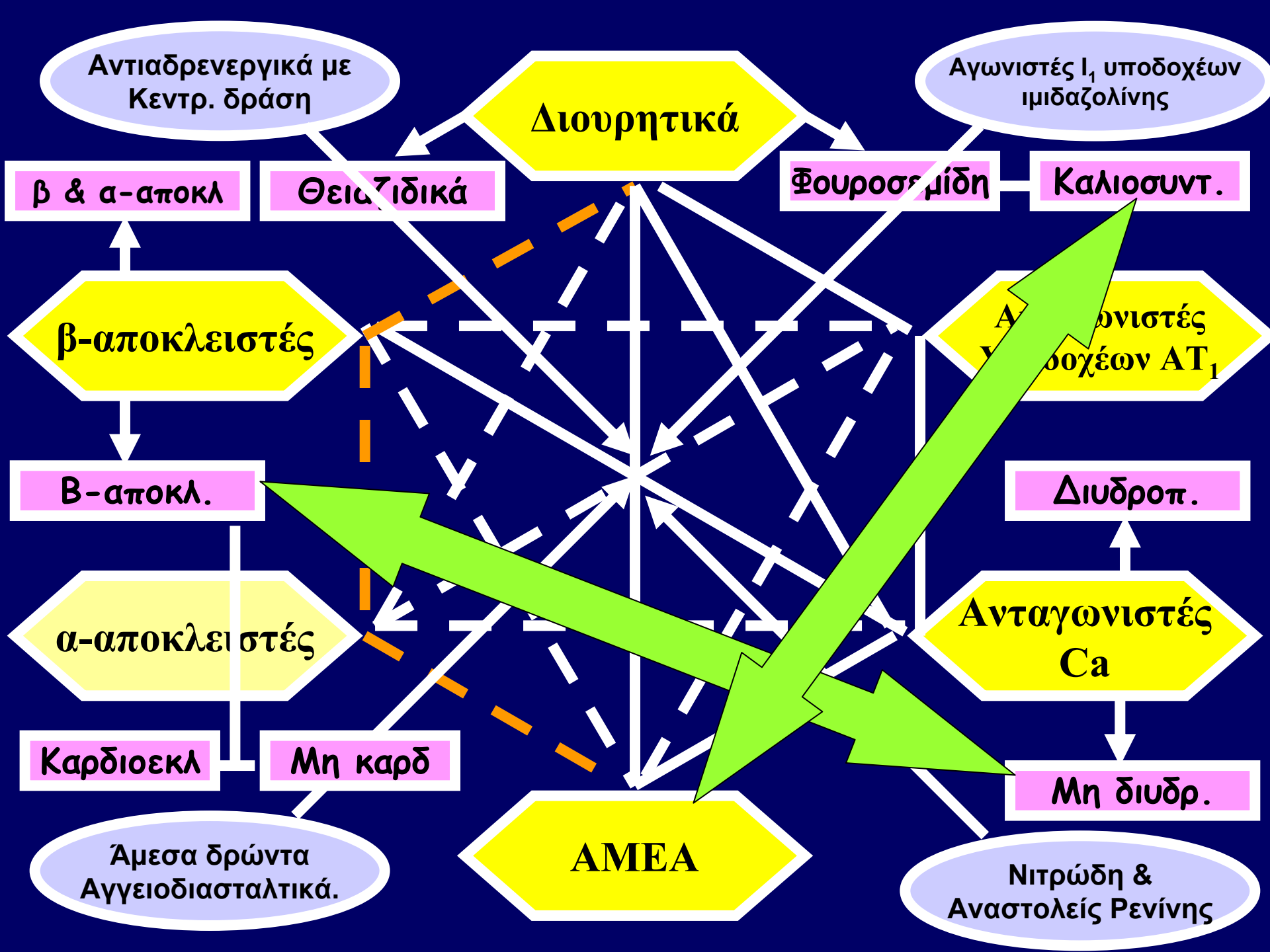
Μπορούν επίσης να
χρησιμοποιηθούν:

Αναστολείς ΜΕΑ
Αντ. Αγγειοτενσίνης
β-Αποκλειστές
Αντ. Ασβεστίου

ISH/WHO

ESH/ESC

Διουρητικά
Αναστολείς ΜΕΑ
Αντ. Αγγειοτενσίνης
β-Αποκλειστές
Αντ. Ασβεστίου





Ερώτηση 2η

Έχει ο ασθενής μεταβολικό σύνδρομο;

1. Ναι
2. Όχι

Χαρακτηριστικά του ασθενή

- ◆ Περίμετρος μέσης=107 cm
- ◆ Αρτηριακή υπέρταση
- ◆ HDL=30 mg/dl
- ◆ Τριγλυκερίδια=189 mg/dl
- ◆ Γλυκόζη=98 mg/dl

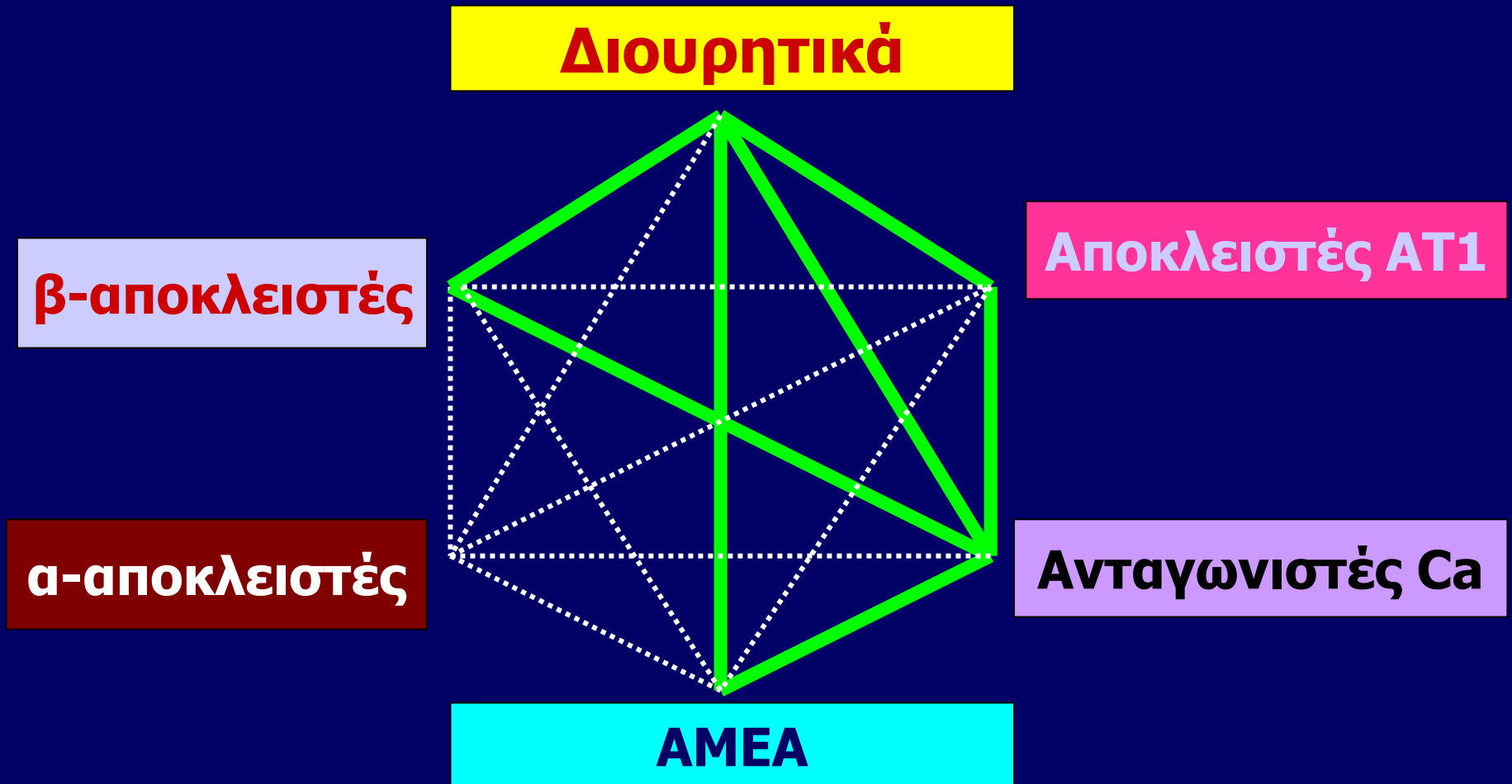
AHA / NHLBI criteria of the metabolic syndrome

CV risk factor	Parameters	
Increased waist circumference	Men	≥102cm
	Women	≥ 88cm
Elevated triglycerides		>150 mg/dL
Low HDL-cholesterol	Men	<40 mg/dL
	Women	<50 mg/dL
Hypertension	BP	≥130/85 mm Hg
Elevated fasting glucose		≥ 100 mg/dL

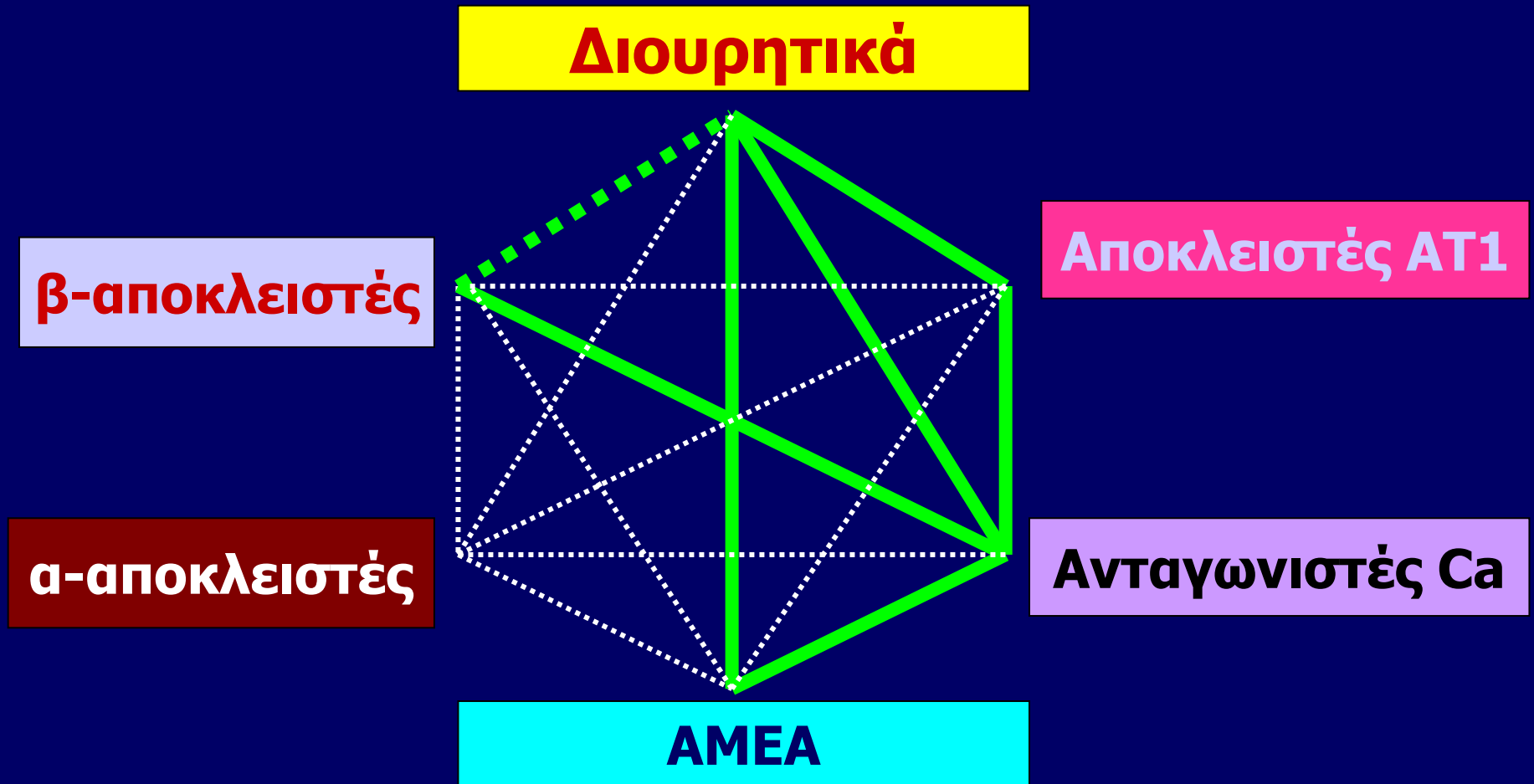
Επιλογή αντιυπερτασικού φαρμάκου

- Τα κύρια οφέλη της αντιυπερτασικής αγωγής οφείλονται στην ελάττωση της ΑΠ αυτής καθαυτής.
- Οι β-αποκλειστές, ειδικά σε συνδυασμό με θειαζιδικά διουρητικά, **δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο και σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη.**

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (ESH/ESC 2003)



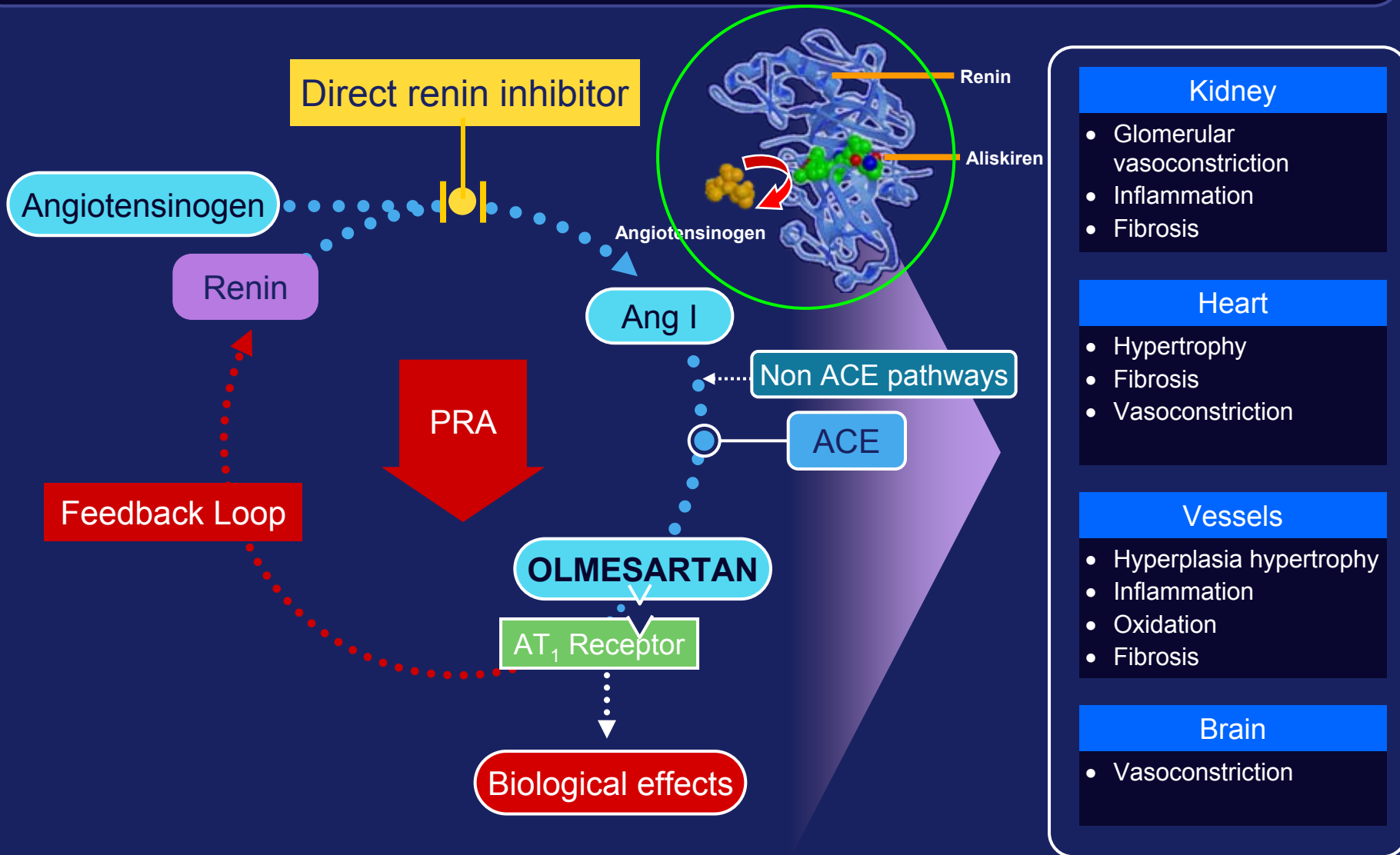
ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (ESH/ESC 2007/2009)



Αντιυπερτασική αγωγή ασθενή

Ολμεσαρτάνη 20 mg / ημερ.

Inhibition of the Renin-Angiotensin System



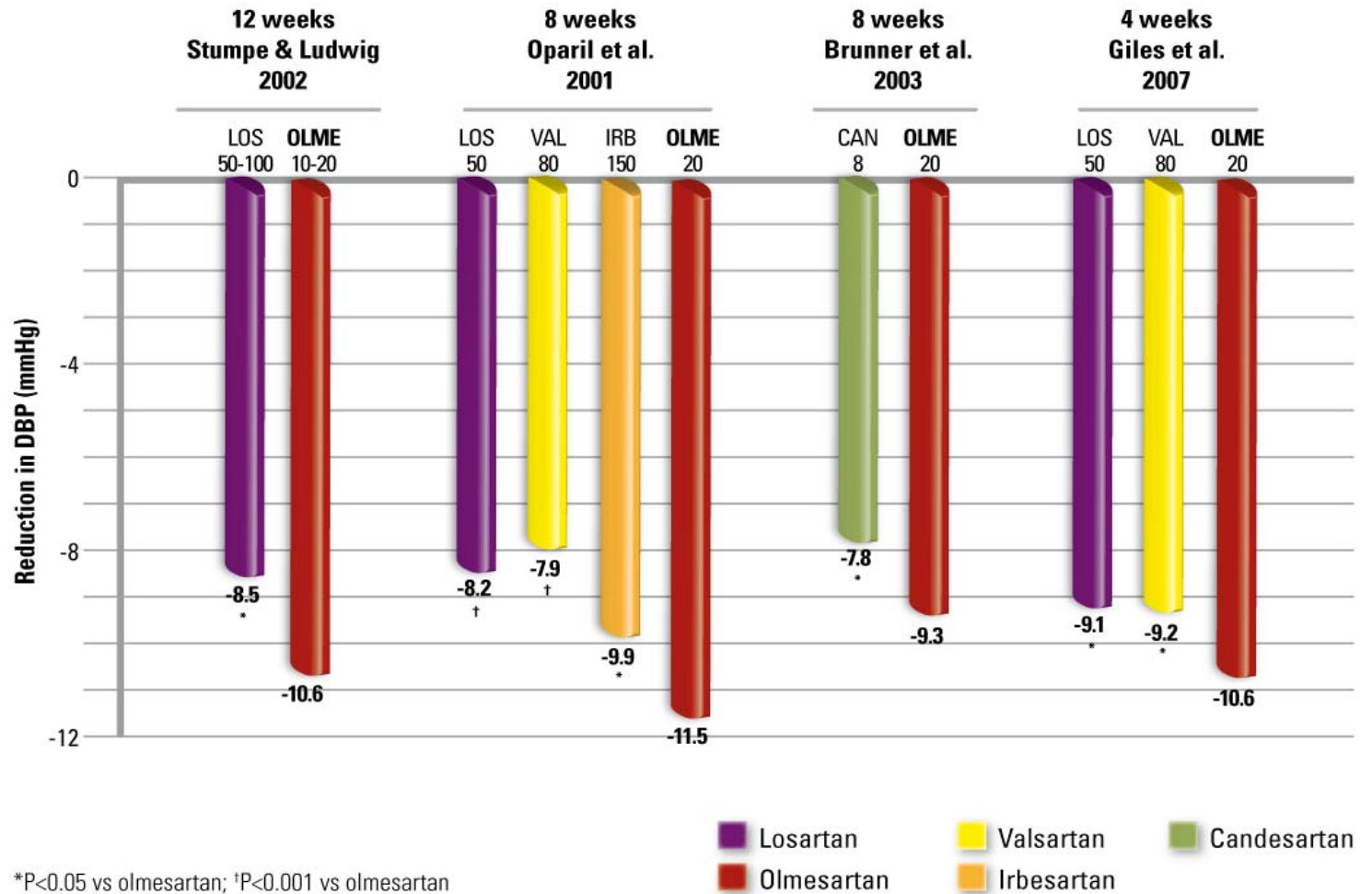
OLMESARTAN: DBP reduction in direct ARB comparison studies

Stumpe KO, Ludwi M.
J Human Hypertens.
2002; 16: S24-S28.

Oparil S et al.
J Clin Hypertens.
2001; 3: 283-91.

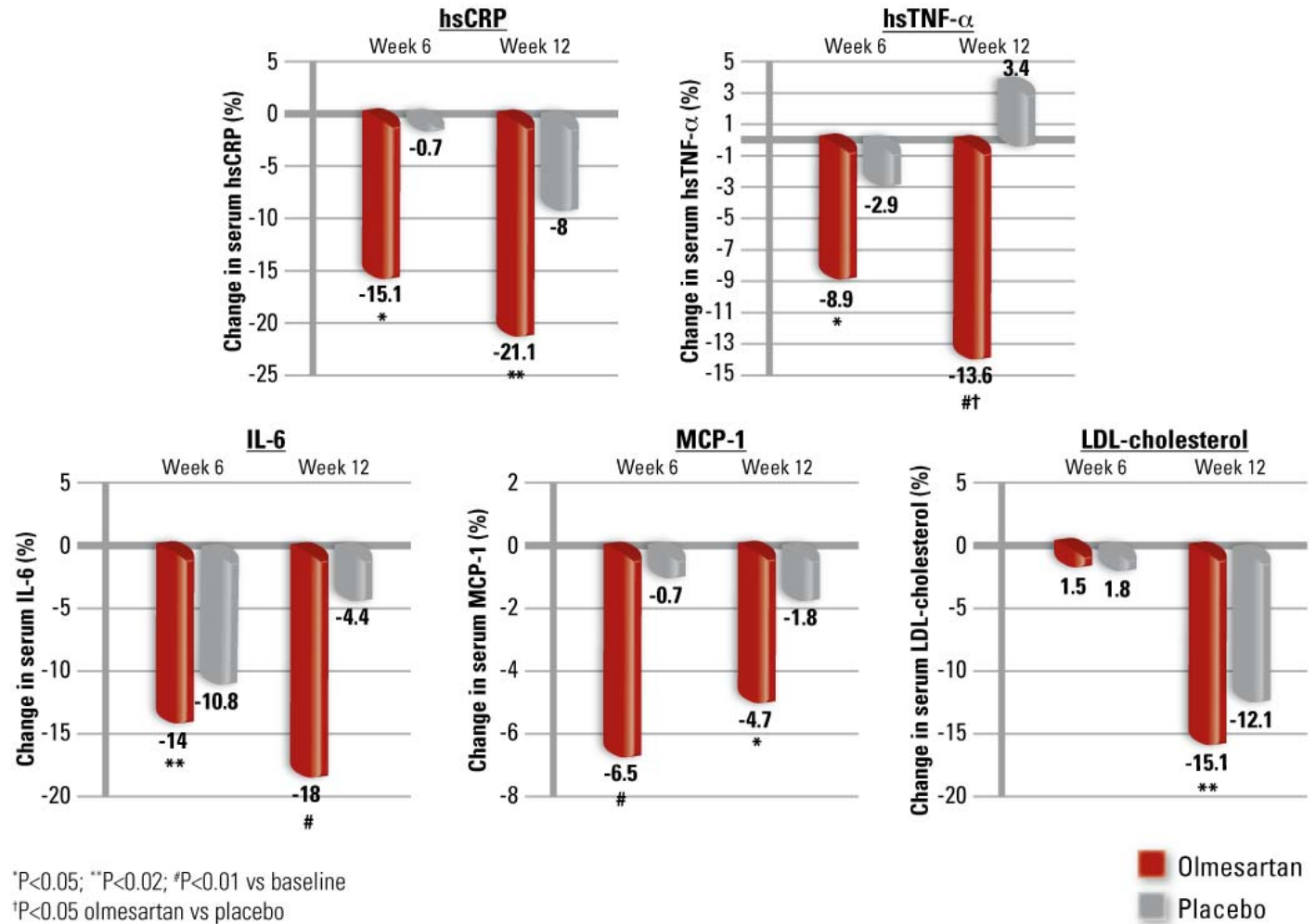
Brunner HR et al.
Clin Drug Invest.
2003; 23: 419-30.

Giles TD et al.
J Clin Hypertens.
2007; 9: 187-95.



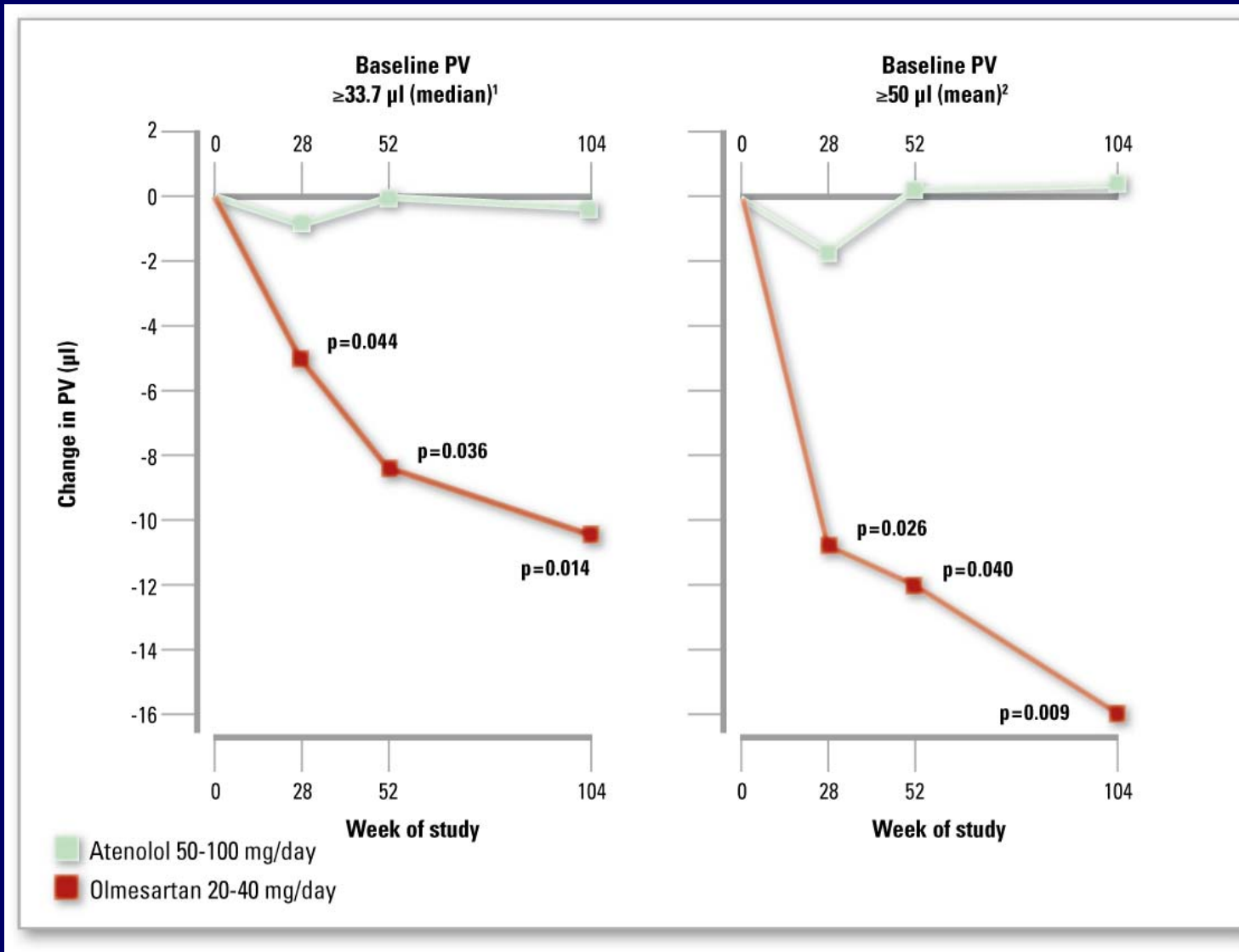
EUTOPIA study: olmesartan reduced serum inflammatory markers

Fliser D et al.
Circulation.
2004; 110: 1103-7.



MORE study: mean plaque volume changed over time in patients who had larger plaques at baseline

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



Ερώτηση 3η

Τέσσερις εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας η ΑΠ είναι 148/94 mmHg. Ποιό θα είναι το επόμενο βήμα;

1. Αύξηση της δόσης της ολμεσαρτάνης
2. Αλλαγή σε άλλο φάρμακο
3. Συνδυασμός με άλλο φάρμακο

ESH/ESC 2007

Ήπια αύξηση ΑΠ
Μικρός/Μέτριος ΚΑ κίνδ.
Συμβατικός στόχος ΑΠ

Υψηλά επίπεδα ΑΠ
Μεγάλος/πολύ μεγάλος ΚΑ κίνδ.
Χαμηλά επίπεδα στόχου ΑΠ

Πρώτη επιλογή

Μονοθεραπεία σε μικρή δόση

Συνδ. 2 φαρμάκων σε μικρή δόση

Αποτυχία στόχου ΑΠ

Ίδιο φάρμακο
στη μέγιστη δόση

Αλλαγή
φαρμάκου σε
μικρή δόση

Ίδιος
συνδυασμός στη
μέγιστη δόση

Προσθήκη
3^{ου} φαρμάκου
σε μικρή δόση

Αποτυχία στόχου ΑΠ

Συνδ. 2-3 φαρμ.
στη μέγιστη δος.

Μονοθεραπεία
στη μέγιστη δος.

Συνδ. 2-3 φαρμάκων
στη μέγιστη δοσολογία

Μονοθεραπεία έναντι συνδυασμένης θεραπείας

Αρτηριακή πίεση του ασθενή στην πρώτη επίσκεψη:

165/100 mmHg

Αν η **ΑΠ είναι >20/10mmHg από το στόχο**, η θεραπεία μπορεί να αρχίσει με συνδυασμό φαρμάκων.

Χαρακτηριστικά του ασθενή

- ◆ ΗΚΓ: υπερτροφία αριστεράς κοιλίας
- ◆ Βυθοσκόπηση: στένωση των αρτηριολίων
- ◆ Λεύκωμα ούρων: 340 mg/24ωρο
- ◆ Δυσλιπιδαιμία
- ◆ Καπνιστής

Ερώτηση 4η

Με βάση τα χαρακτηριστικά του ασθενή:

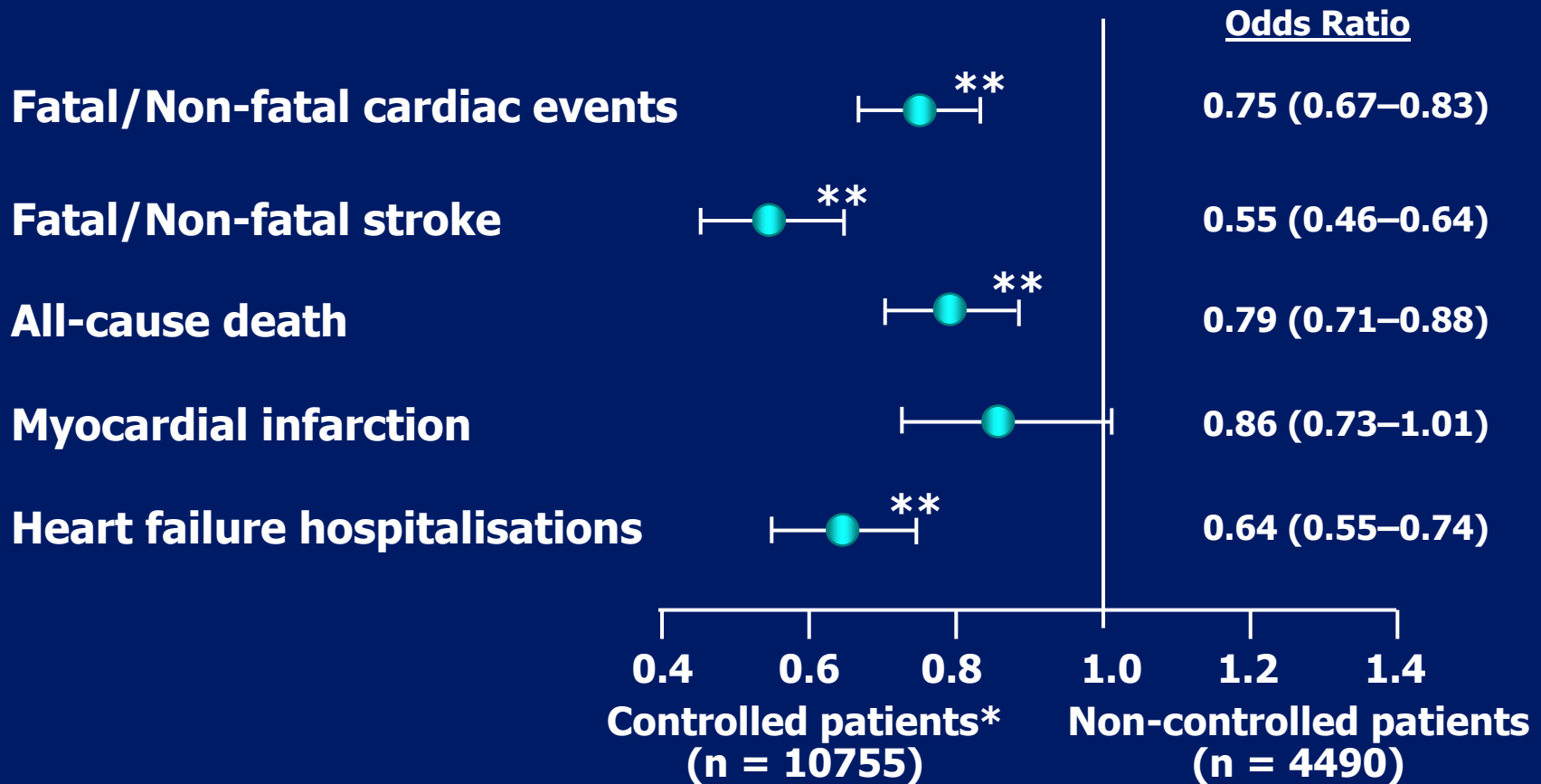
- ◆ Θα πρέπει να επιδιώξουμε τη γρήγορη (σε 6 τουλάχιστον μήνες) ρύθμιση της ΑΠ του ασθενή;
- ◆ Η ρύθμιση της ΑΠ θα πρέπει να γίνει σταδιακά και σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα

Μονοθεραπεία έναντι συνδυασμένης θεραπείας

- Σε ασθενείς με ανεπίπλεκτη αρτηριακή υπέρταση και στους ηλικιωμένους, η αντιυπερτασική θεραπεία θα πρέπει να εφαρμόζεται σταδιακά.
- Όμως, σε ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο η αντιυπερτασική θεραπεία θα πρέπει είναι επιθετική, **συνήθως με συνδυασμό φαρμάκων**, διότι έχει αποδειχθεί ότι η όσο το δυνατό γρηγορότερη ρύθμιση της ΑΠ προσφέρει μακροχρόνια προστασία από την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

VALUE: αποτελέσματα ανάλογα με τη ρύθμιση της ΑΠ τους πρώτους 6 μήνες

Pooled treatment groups



*SBP < 140 mmHg at 6 months.

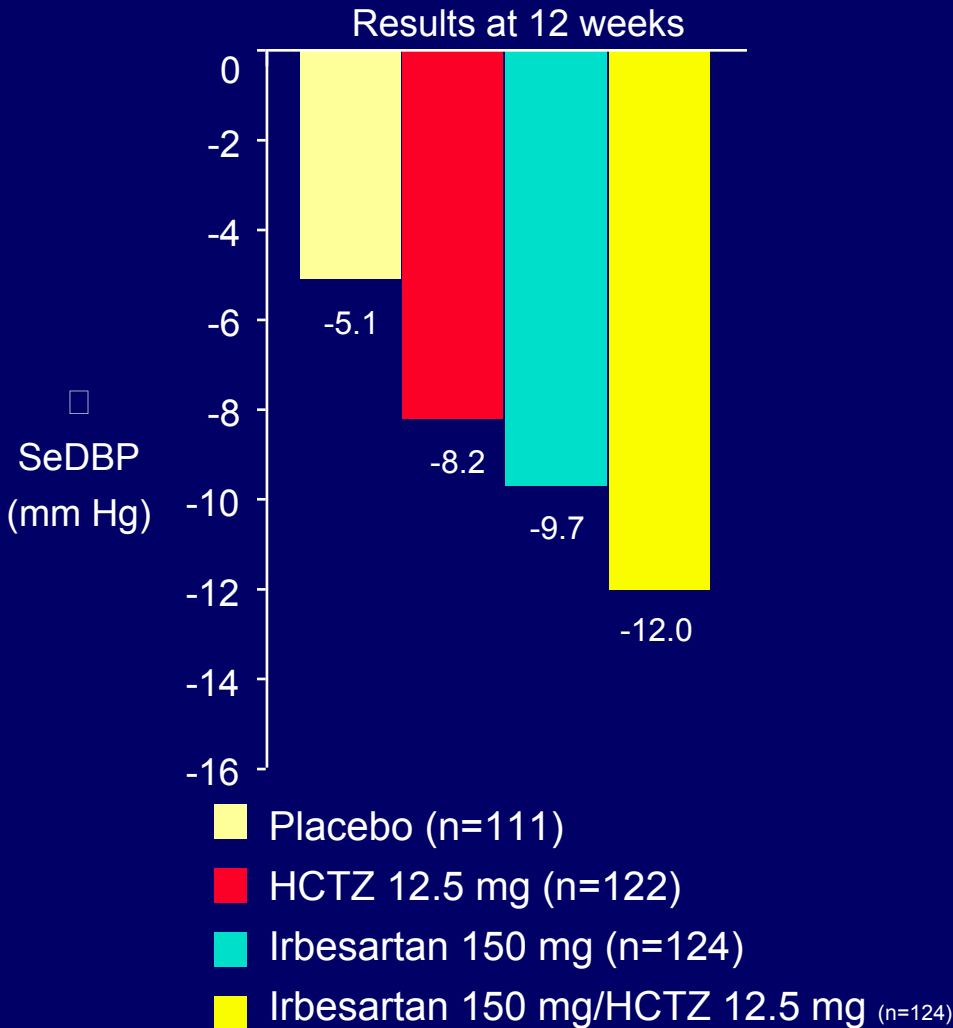
**P < 0.01.

Ερώτηση 5η

Ο σταθερός συνδυασμός δύο φαρμάκων θα πρέπει
οπωσδήποτε να περιλαμβάνει ένα διουρητικό;

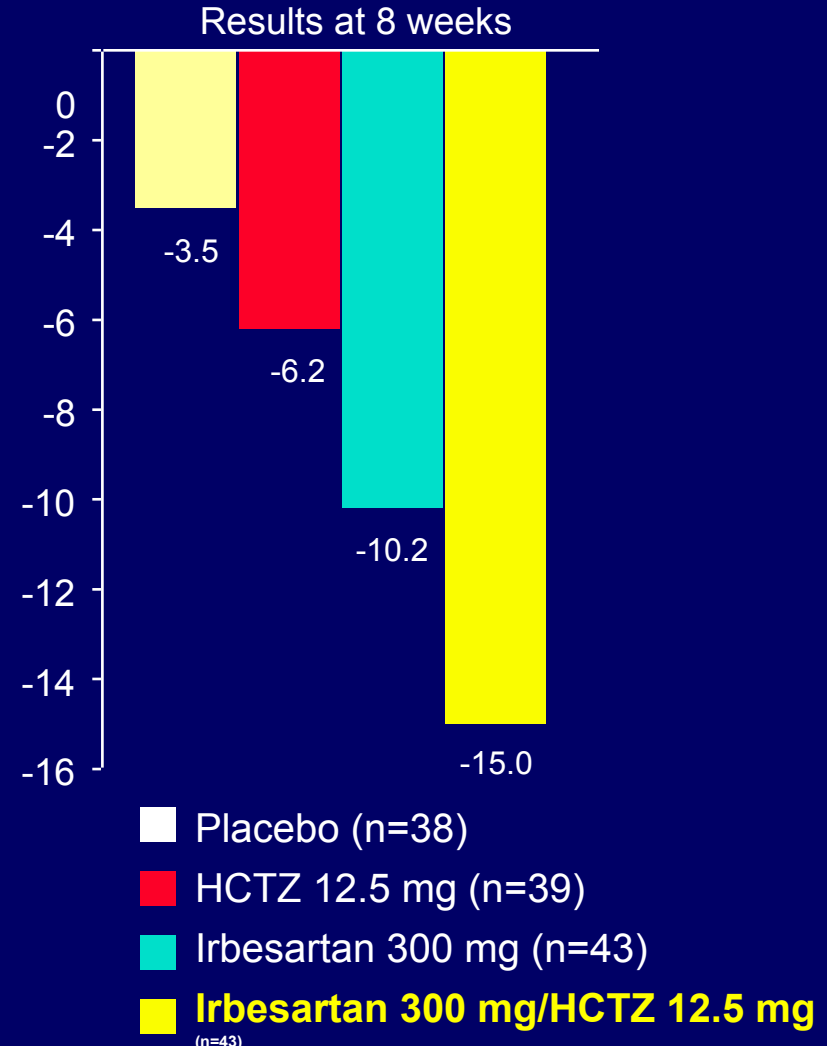
1. Ναι
2. Όχι

Dose response with irbesartan/HCTZ combination therapy and components



Study duration = 12 weeks

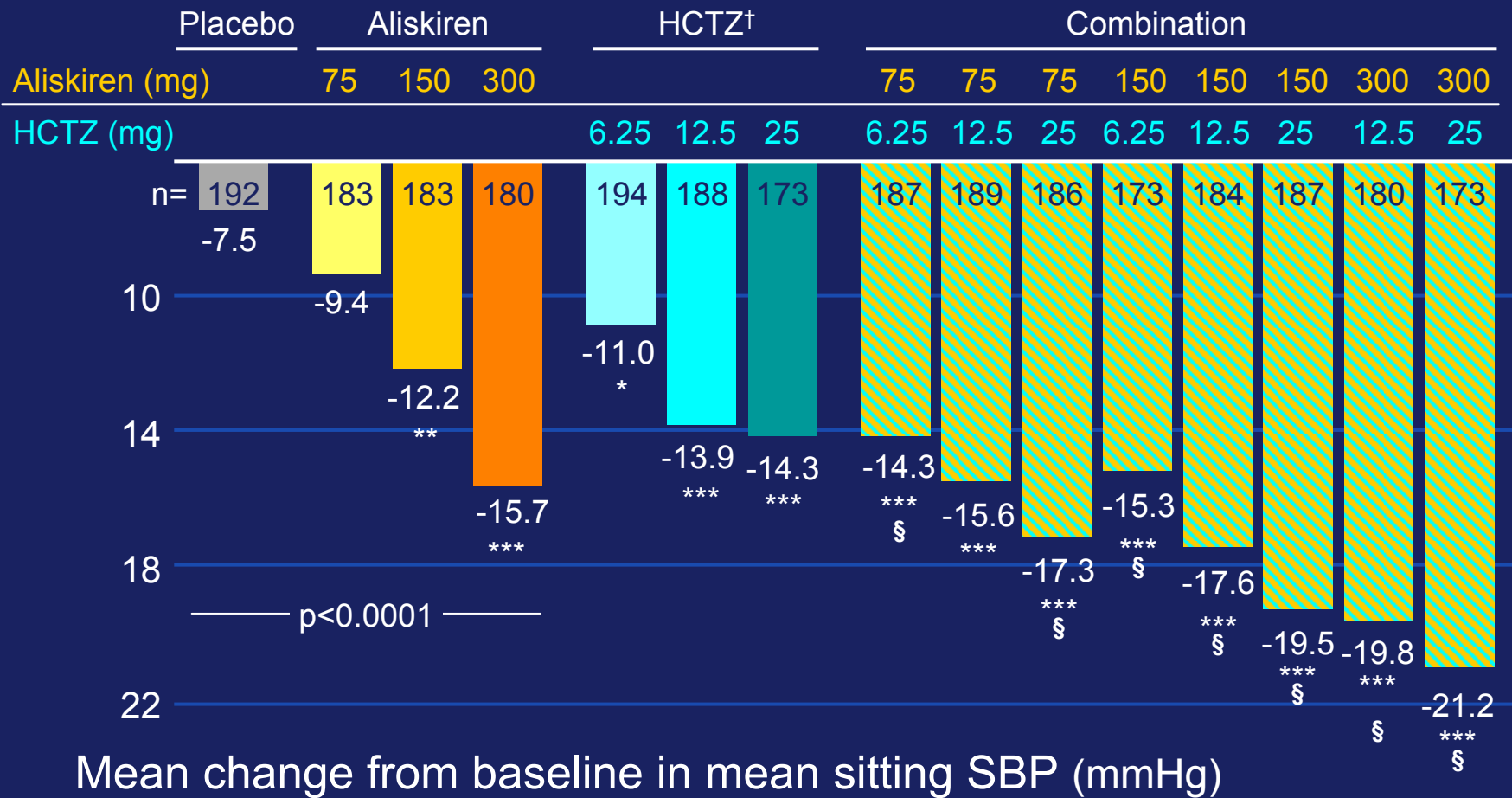
Weber M et al. *J Hypertens.* 1998;16(suppl 2):S129.



Study duration = 8 weeks

Kochar M et al. *Am J Hypertens.* 1999;12:797-805.

Aliskiren provides additional SBP lowering when combined with HCTZ



[†]Overall significance of HCTZ effect not tested

Pairwise comparisons: *p<0.05; **p<0.001; ***p<0.0001 vs. placebo;

§p<0.05 vs. each component monotherapy

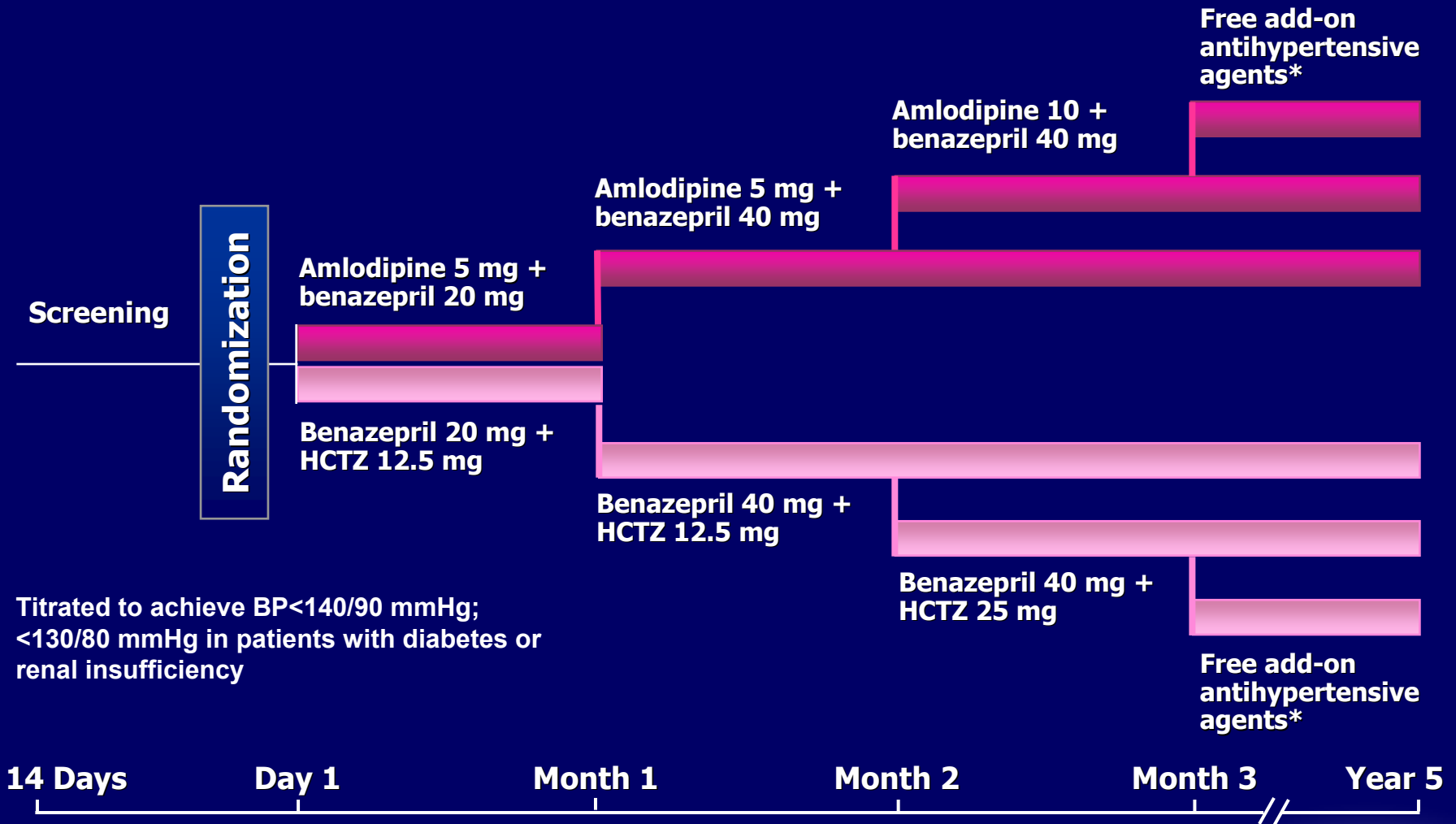
ACCOMPLISH Hypothesis

ACCOMPLISH will test a new strategy for the treatment of hypertension – the first outcomes trial to compare initial therapy with **two different combinations**

The combination of **benazepril and amlodipine** will reduce cardiovascular morbidity and mortality in patients with high-risk hypertension by 15% when compared to the combination of **benazepril and HCTZ**



ACCOMPLISH: Design

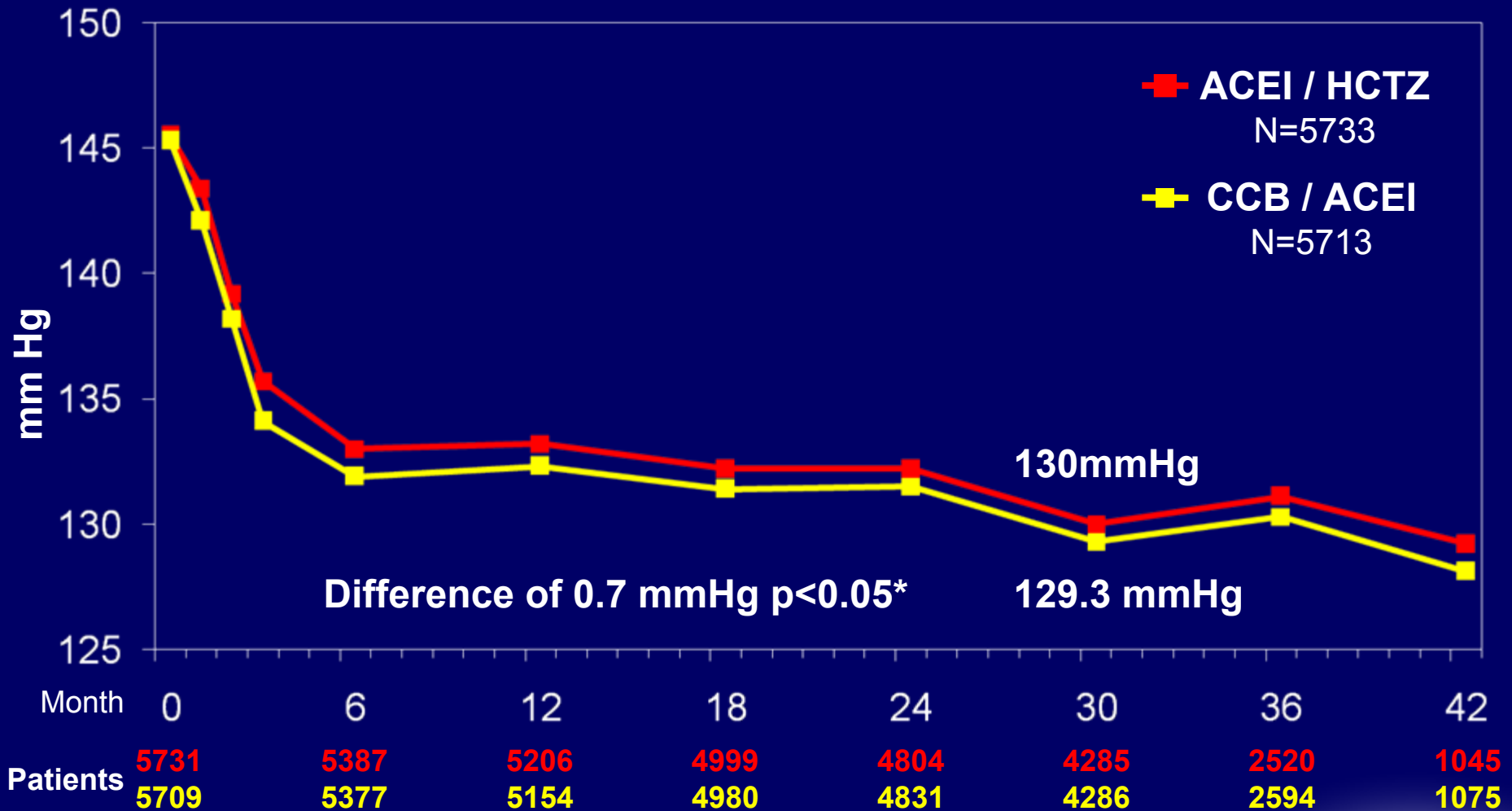


*Beta blockers; alpha blockers; clonidine; (loop diuretics).

Jamerson KA et al. *Am J Hypertens*. 2003;16(part2)193A



Systolic Blood Pressure Over Time

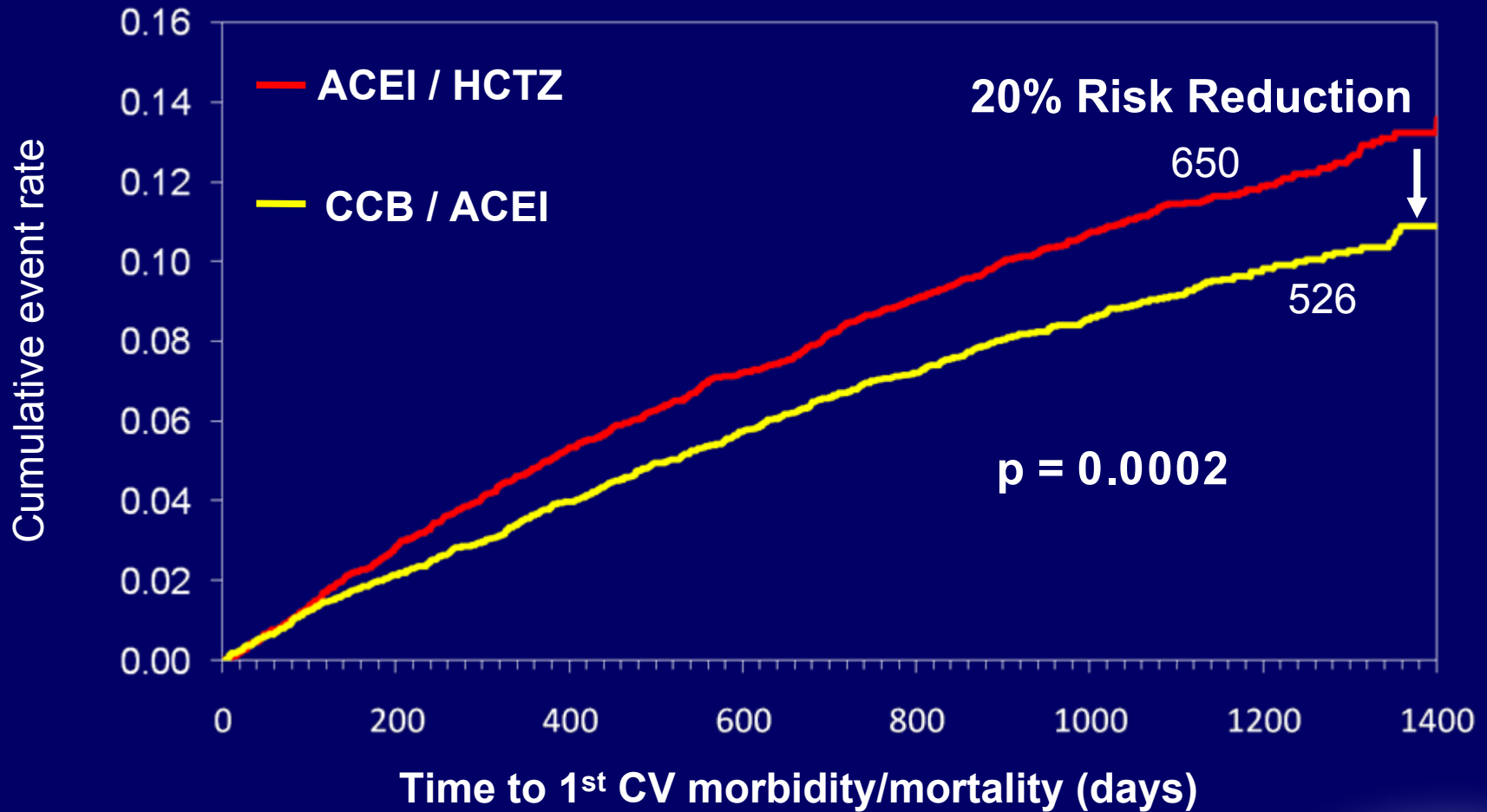


*Mean values are taken at 30 months F/U visit

■ DBP: 71.1 ■ DBP: 72.8



Kaplan Meier for Primary Endpoint



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

INTERIM RESULTS Mar 08

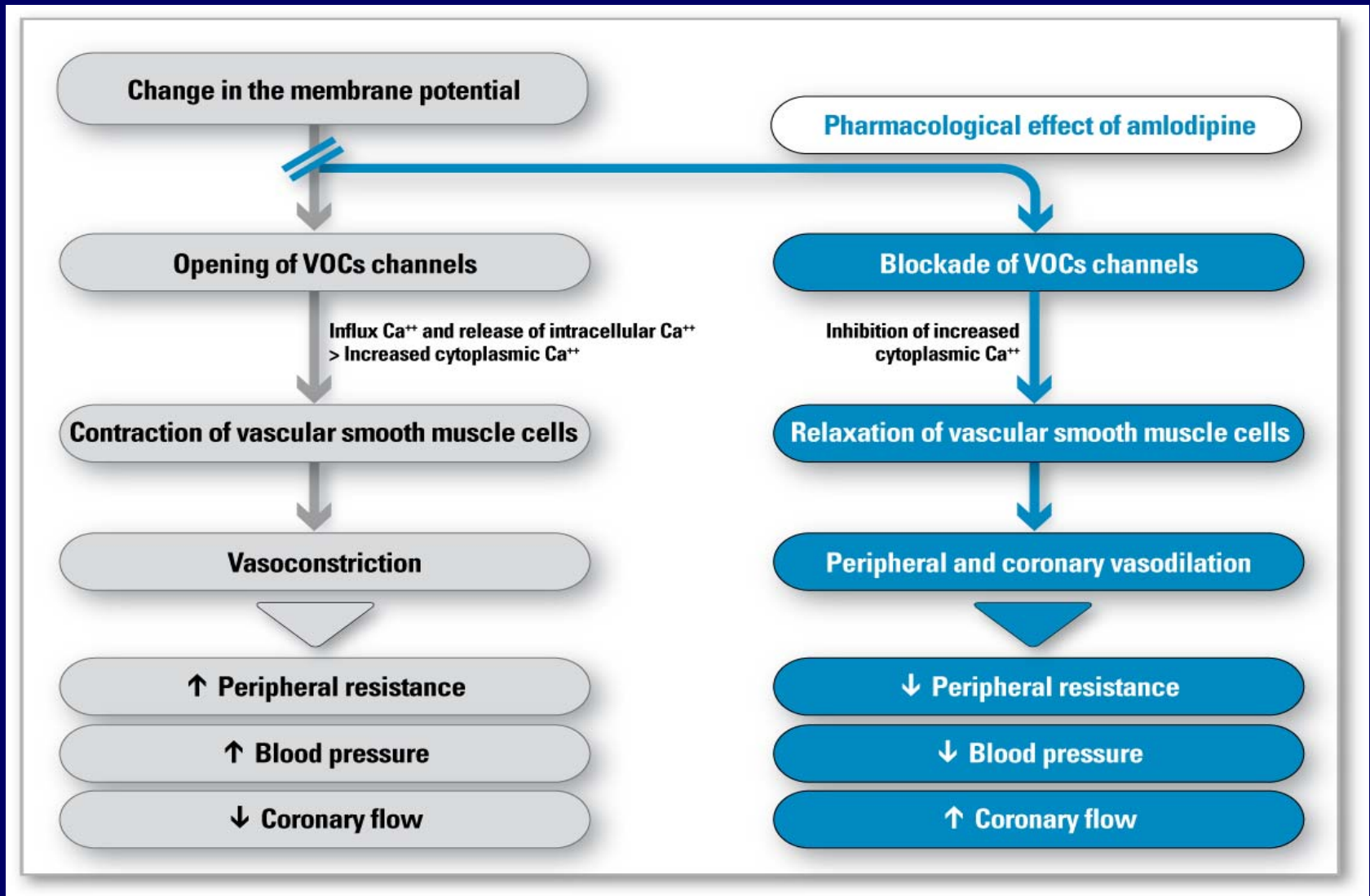


Αντιυπερτασική αγωγή ασθενή

Ολμεσαρτάνη 20 mg /

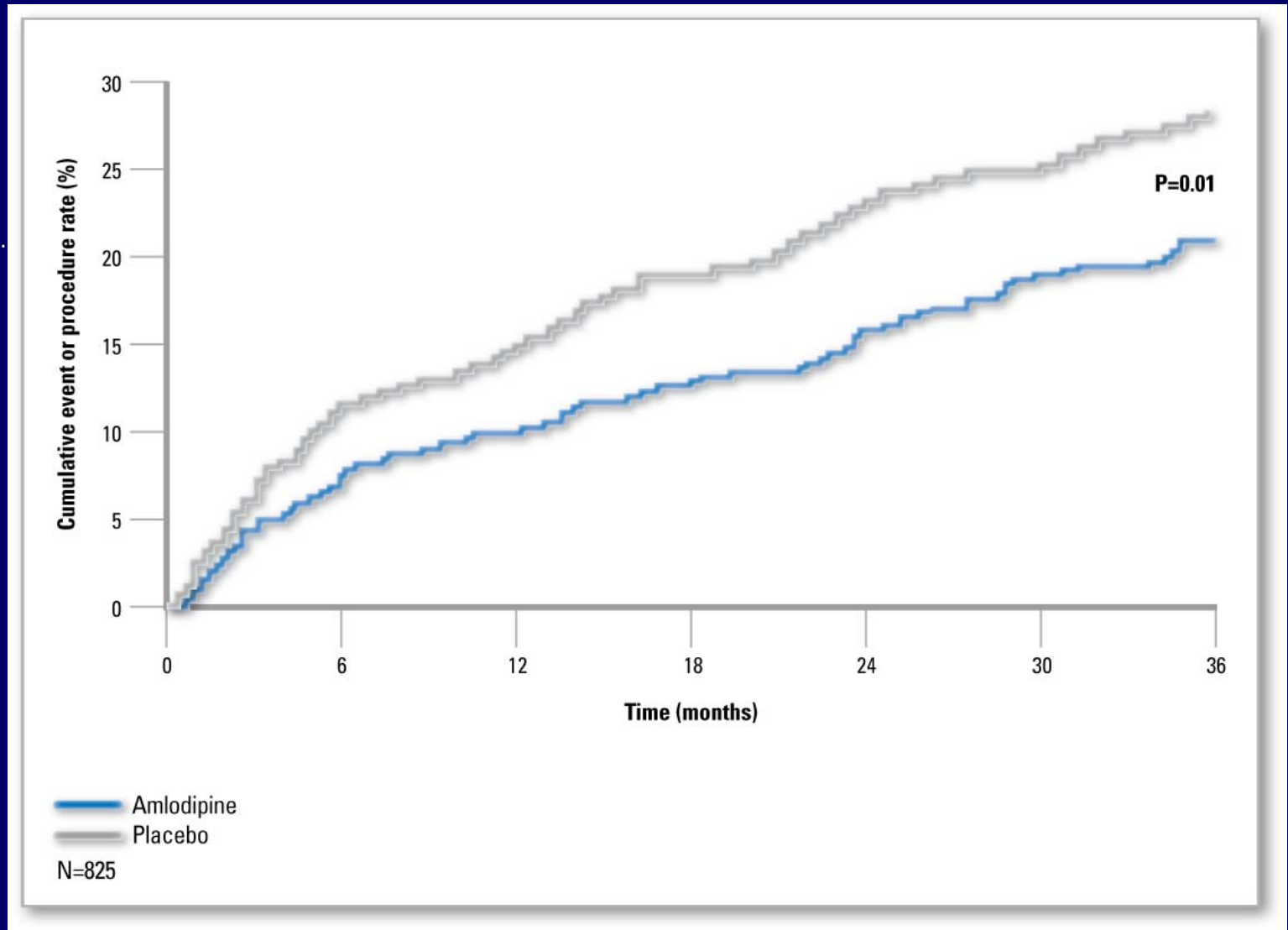
Αμλοδιπίνη 5 mg

Mechanism of action of amlodipine

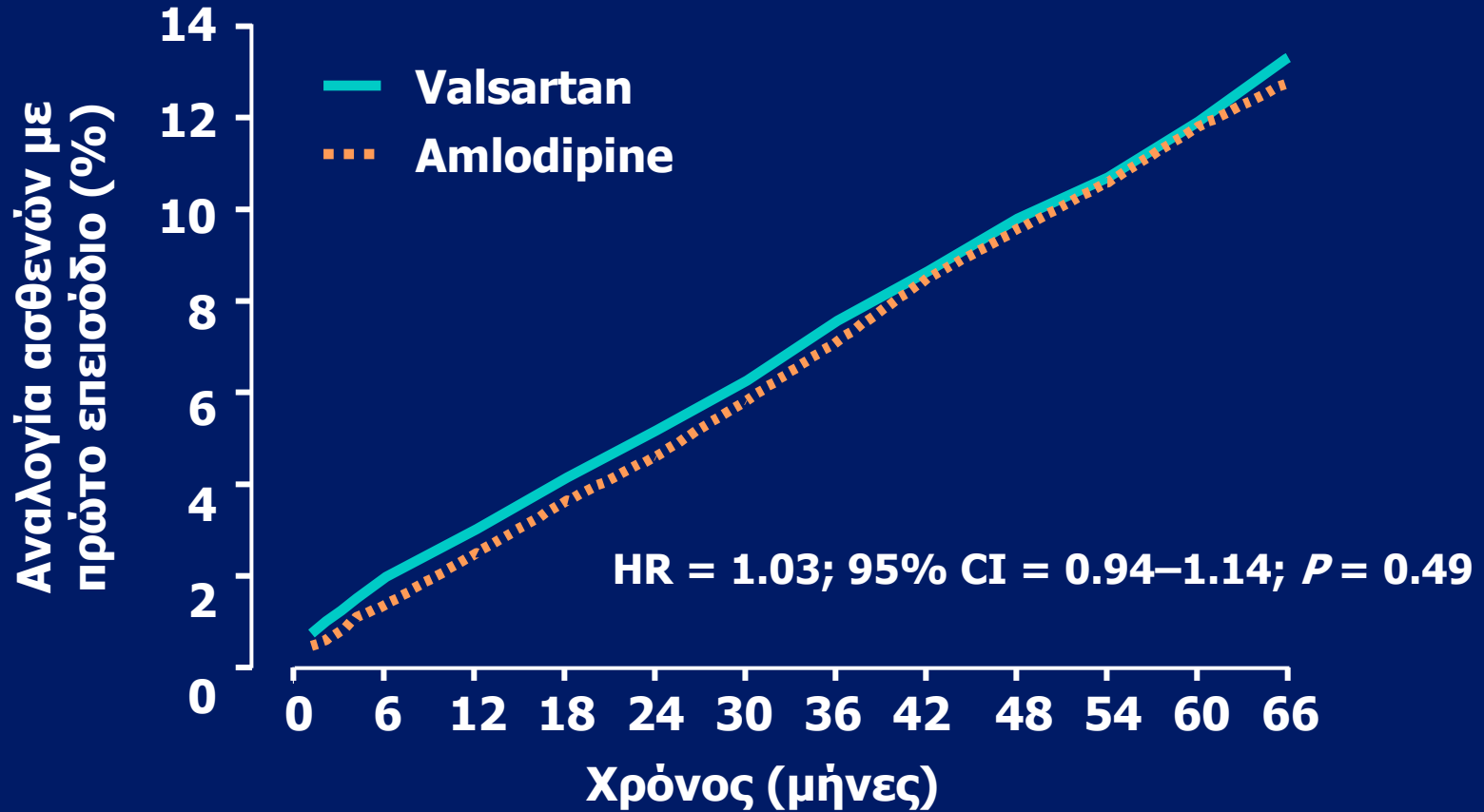


PREVENT study: amlodipine reduces major vascular events or procedures in patients with coronary artery disease

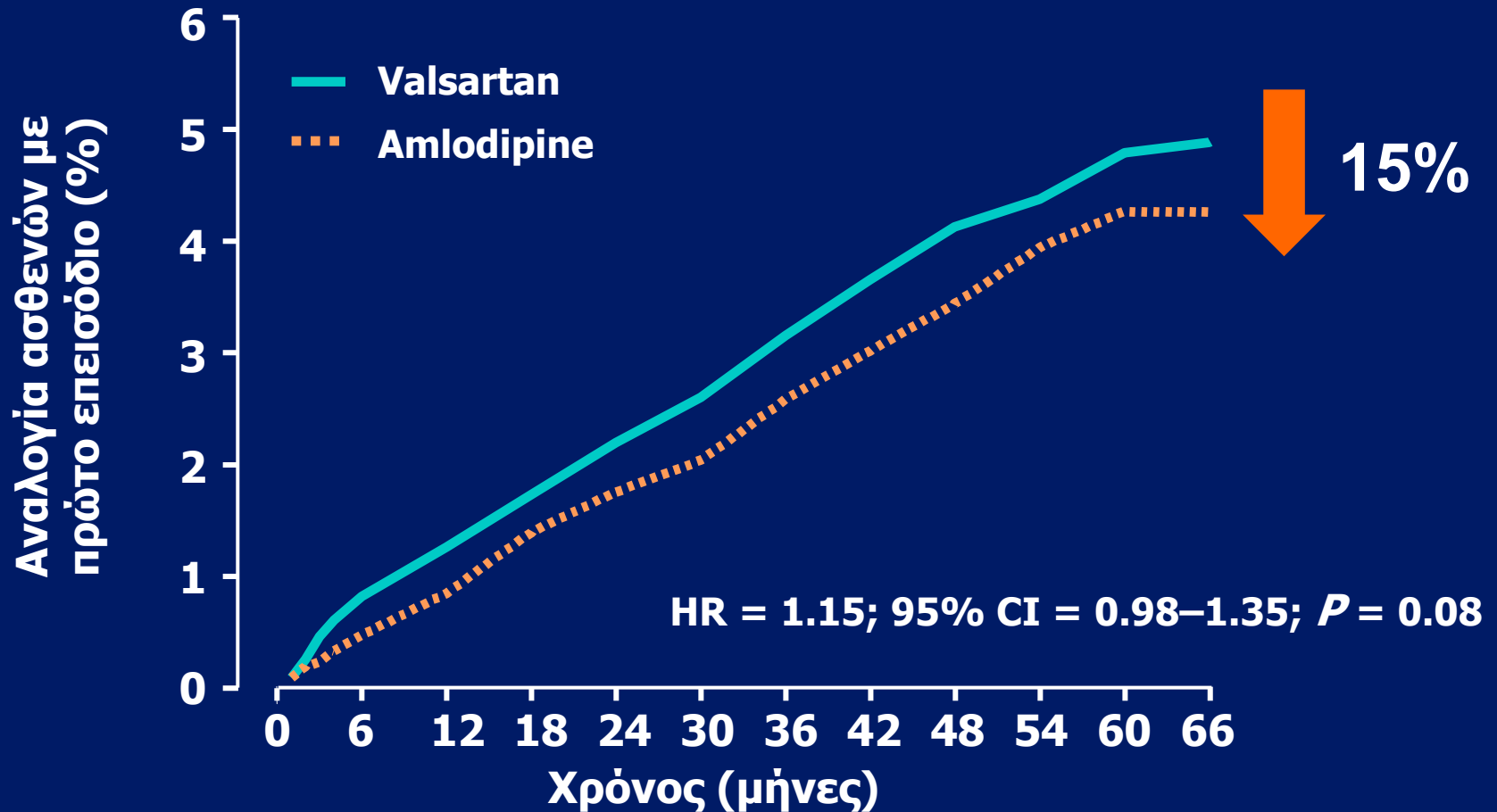
Pitt B et al.
Circulation.
2000; 102: 1503-10.



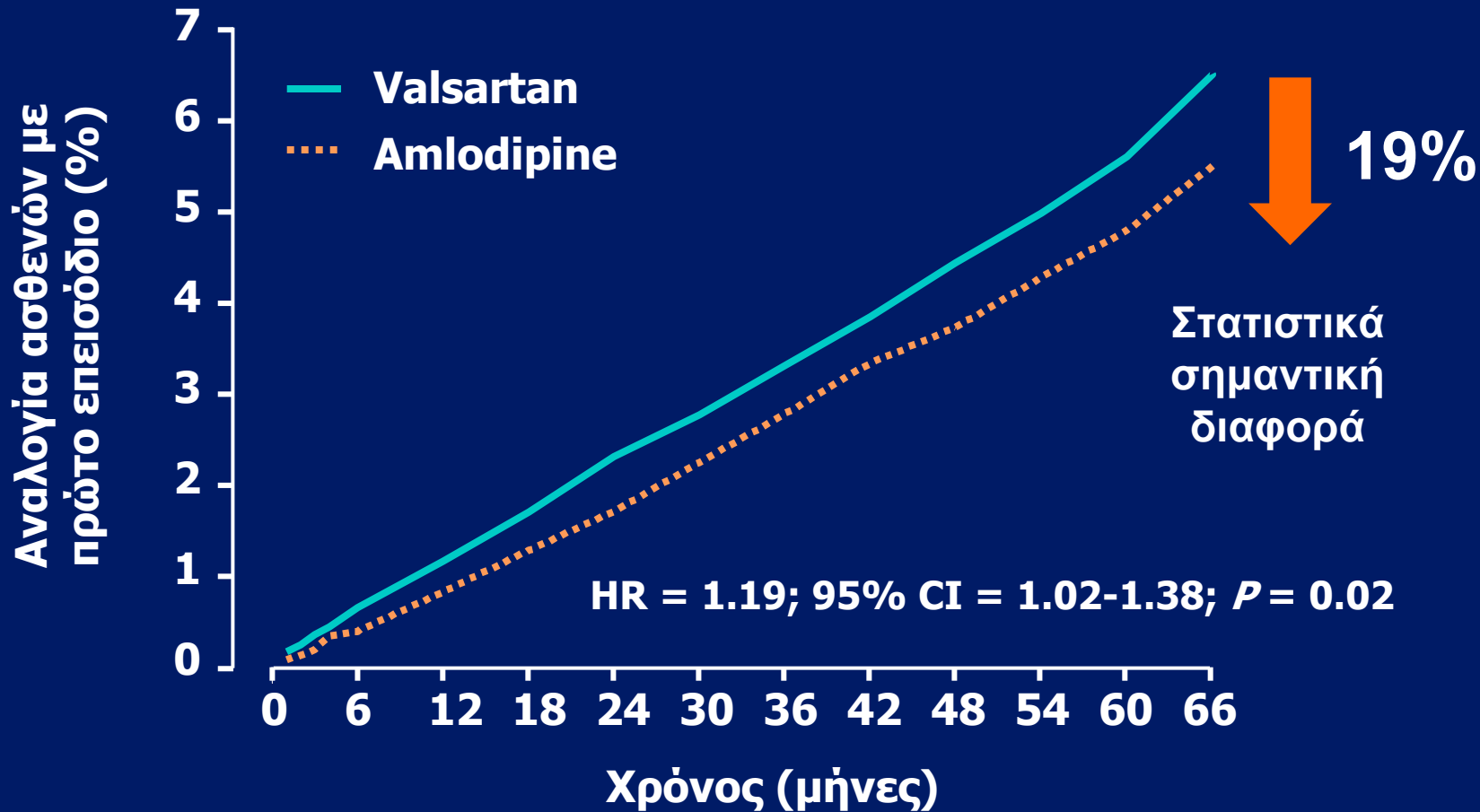
VALUE: Κύριο Τελικό Σημείο



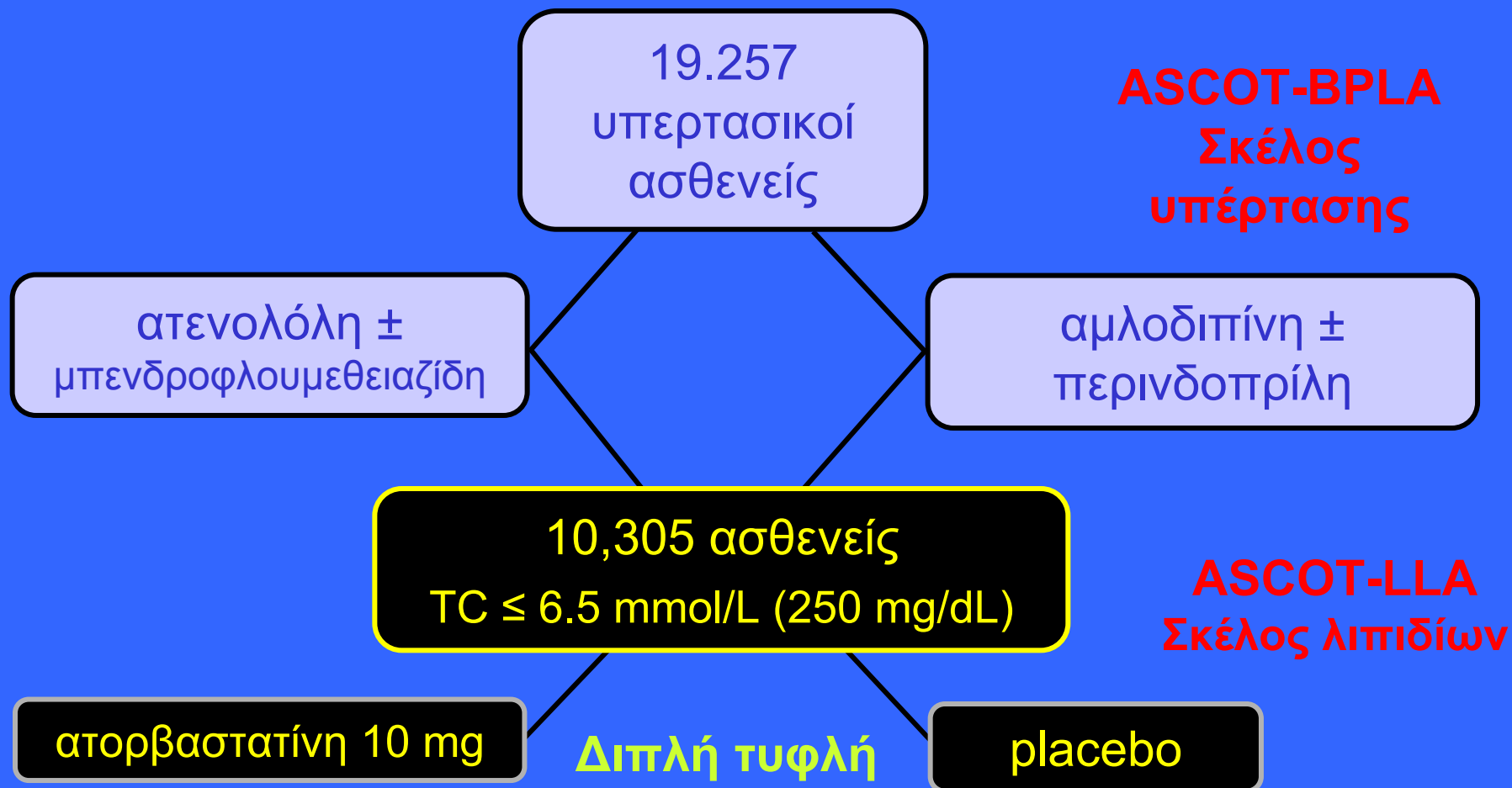
VALUE: Θανατηφόρα και μη ΑΕΕ



VALUE: Θανατηφόρο και μη έμφραγμα του μυοκαρδίου

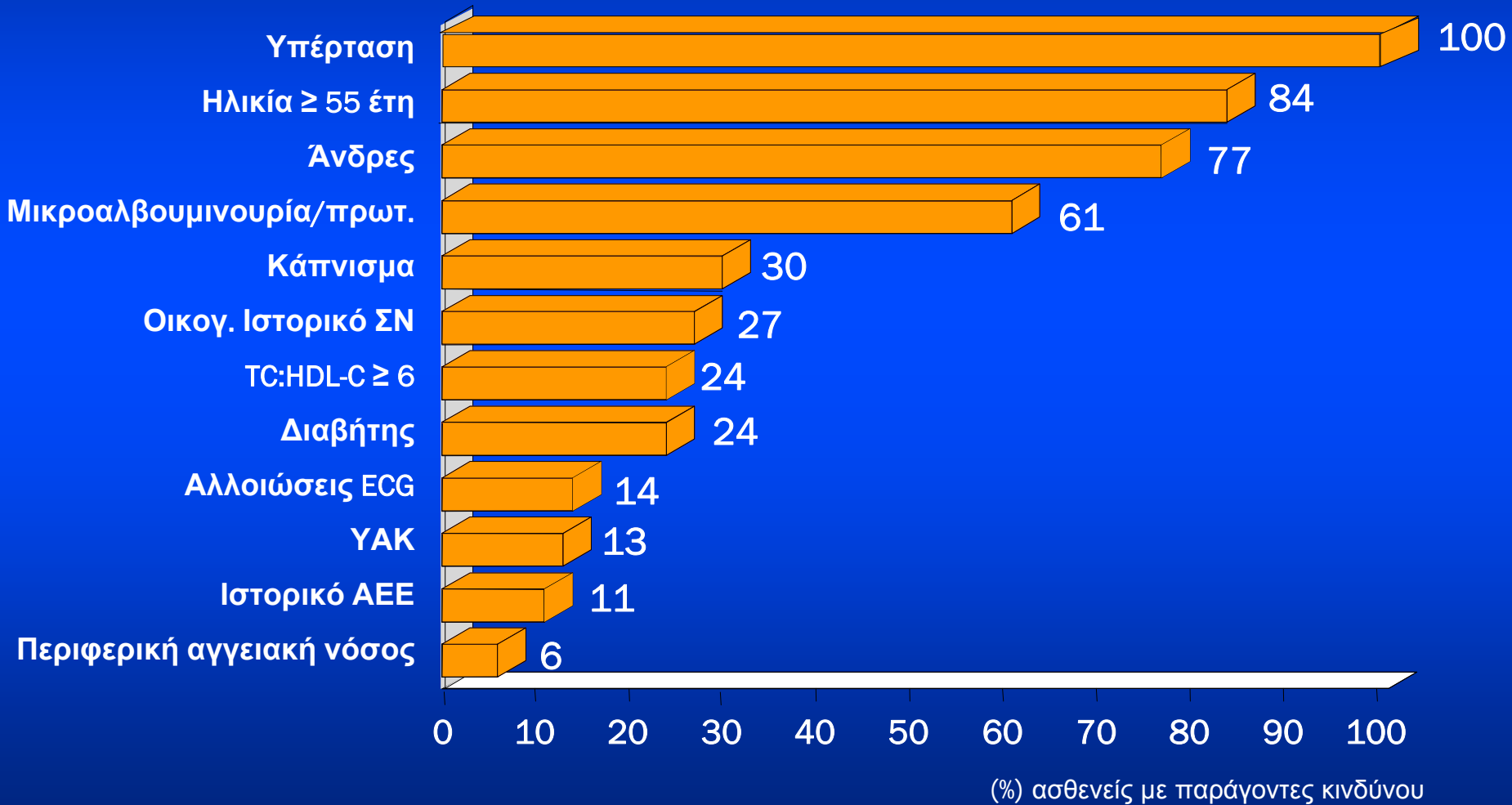


ASCOT: σχεδιασμός της μελέτης



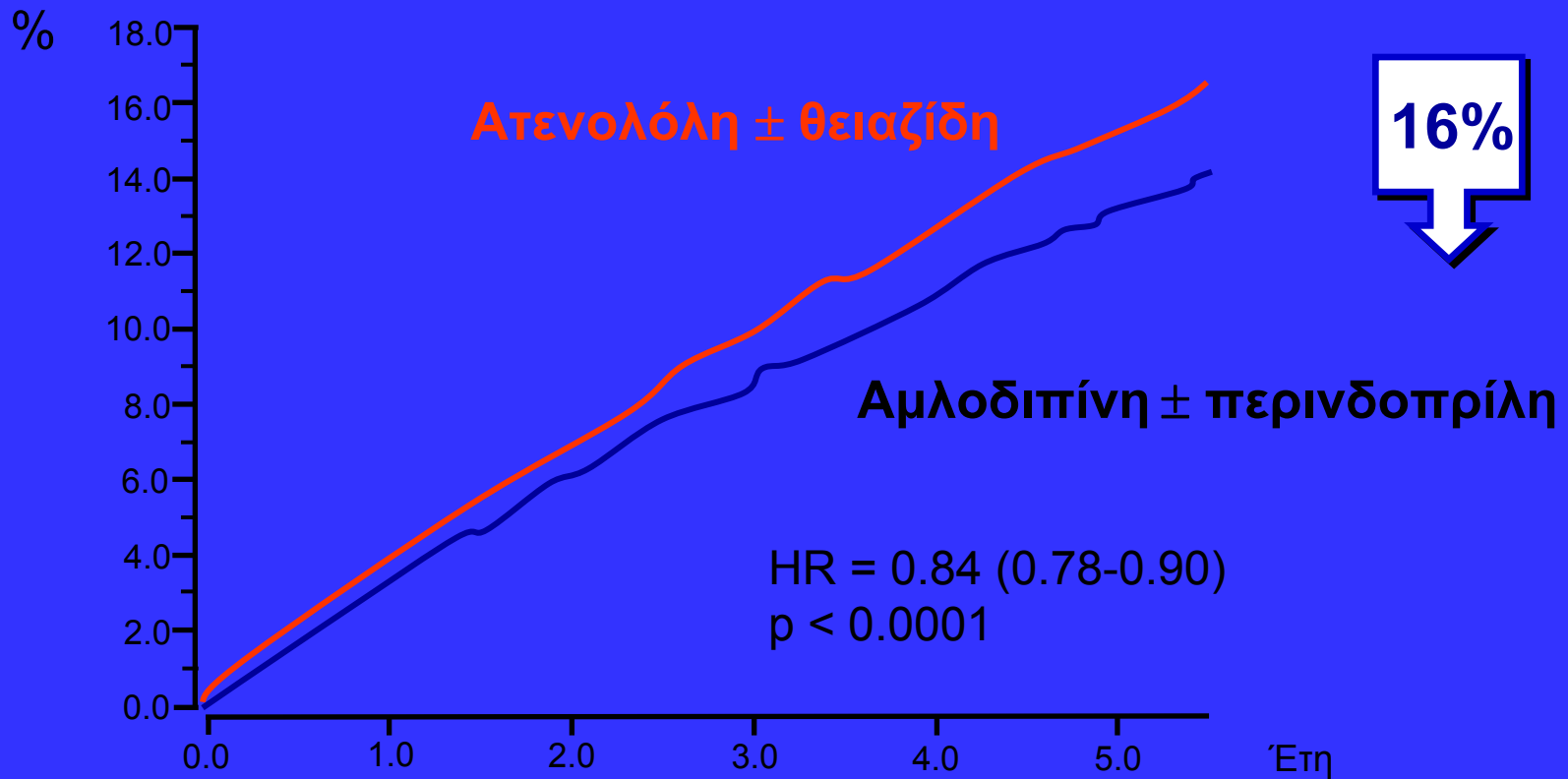
Άλλοι παράγοντες κινδύνου

Όλοι οι ασθενείς είχαν υπέρταση + ≥ 3 παράγοντες κινδύνου για ΣΝ



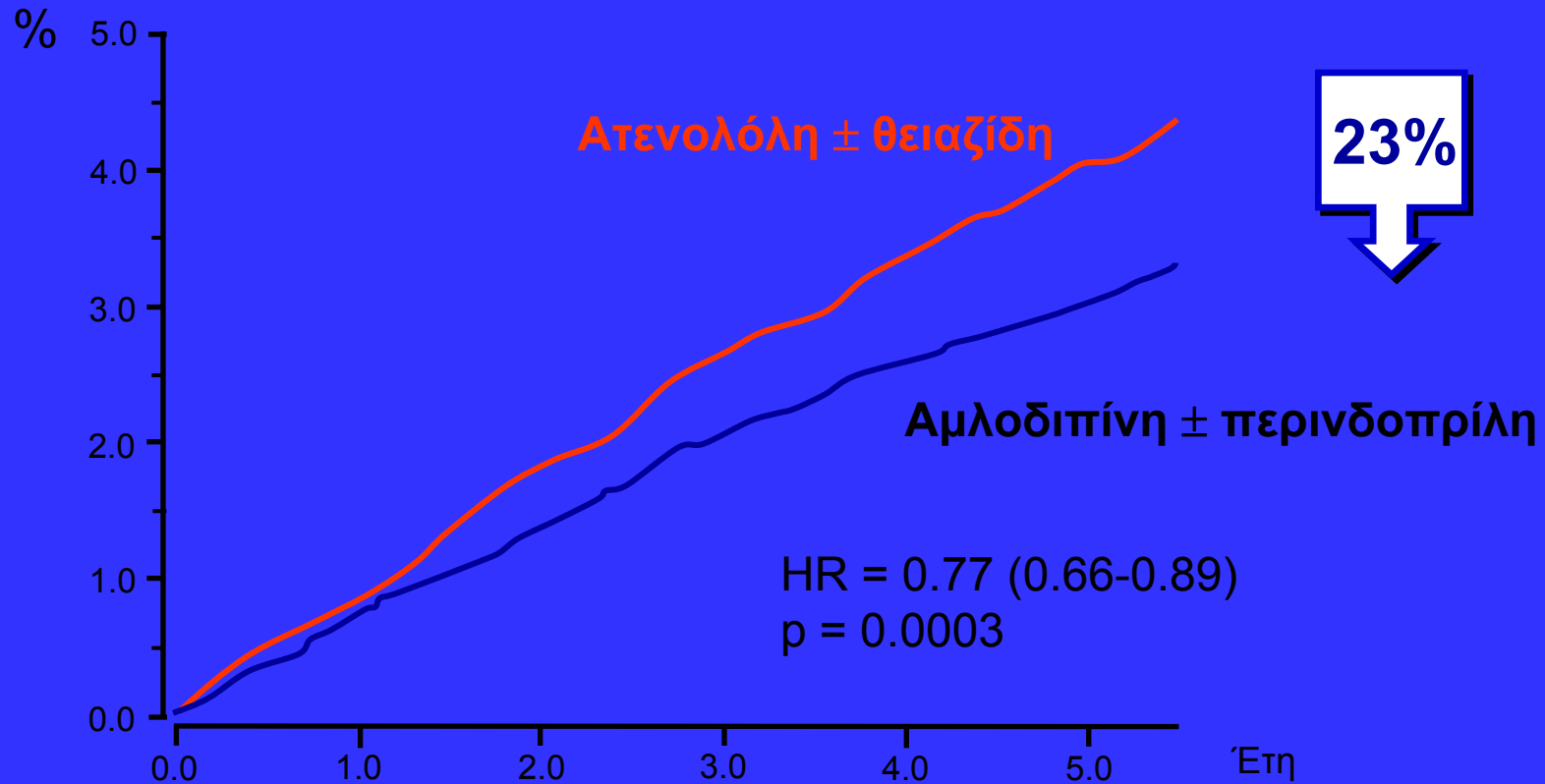
ASCOT: Ολικά ΚΑ συμβάματα και επεμβάσεις

Dahlöf et al., Lancet 2005; 366: 895-906



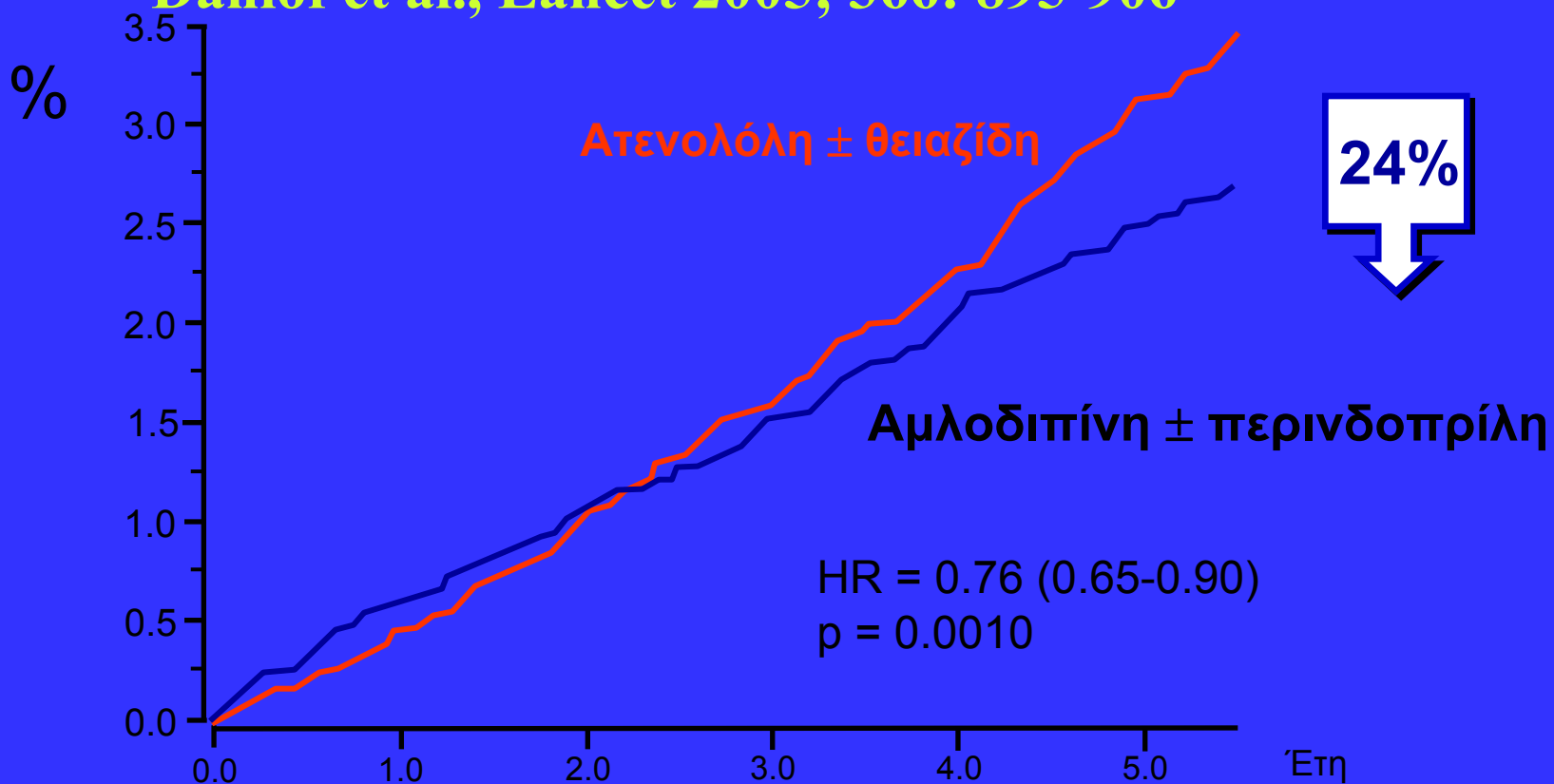
ASCOT: Θανατηφόρα και μη ΑΕΕ

Dahlöf et al., Lancet 2005; 366: 895-906



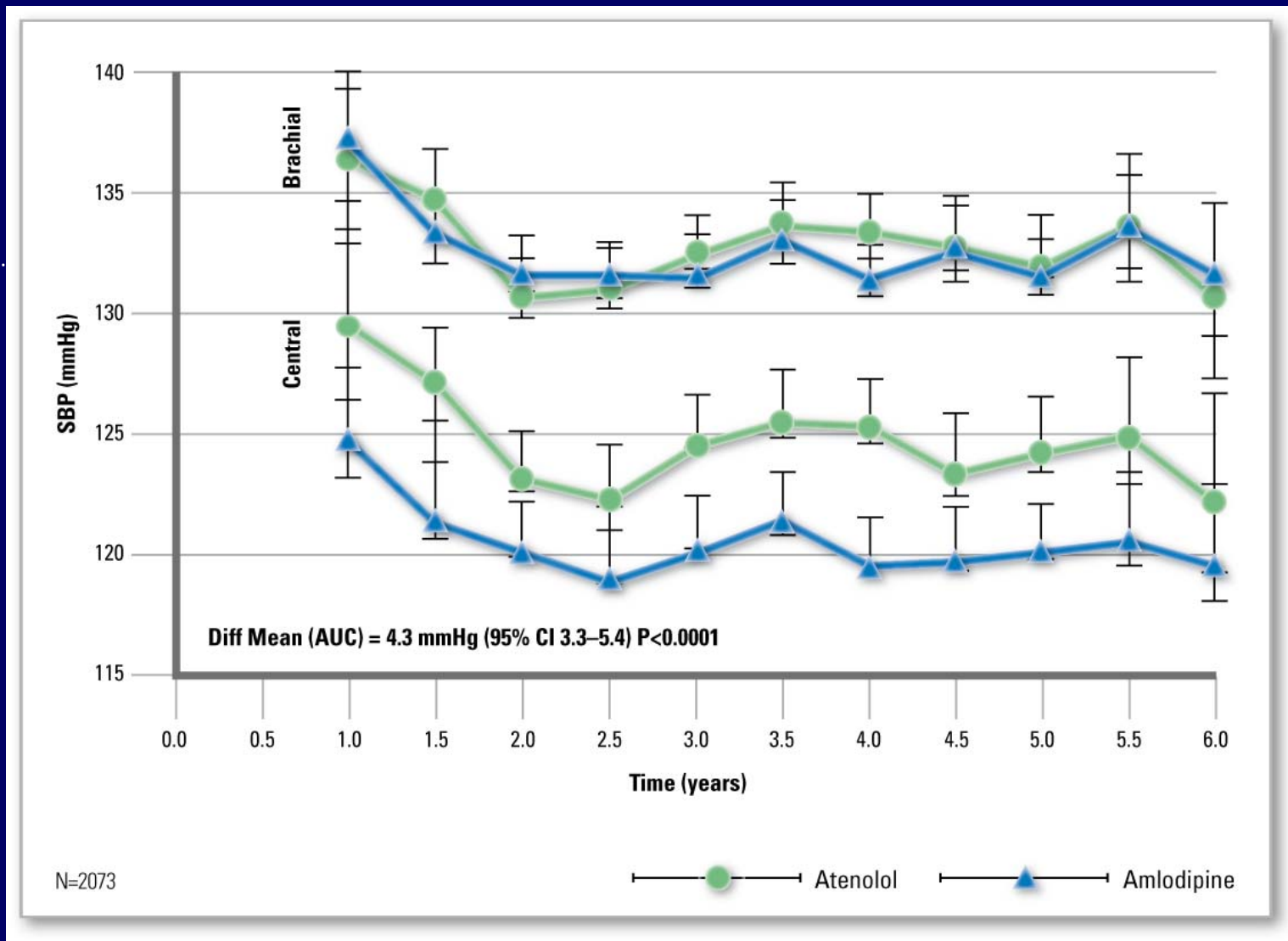
ASCOT: Καρδιαγγειακή θνησιμότητα

Dahlöf et al., Lancet 2005; 366: 895-906



CAFE substudy of ASCOT: Lower central BP with amlodipine than atenolol, despite similar brachial BP

Williams B et al.
Circulation.
2006;113:1213-25.



MELETH COACH

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

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

Chrysant, S.G., et al.,

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η Μελέτη COACH ήταν μία πολυκεντρική μελέτη, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο.

Στόχος της μελέτης ήταν η σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της συνδυαστικής θεραπείας ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης με τις μονοθεραπείες των συστατικών της.

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ασθενείς που δεν είχαν λάβει κατά το παρελθόν αντιυπερτασική θεραπεία ή στους οποίους οι υφιστάμενες αντιυπερτασικές φαρμακευτικές αγωγές μειώθηκαν σταδιακά έως τη διακοπή τους.

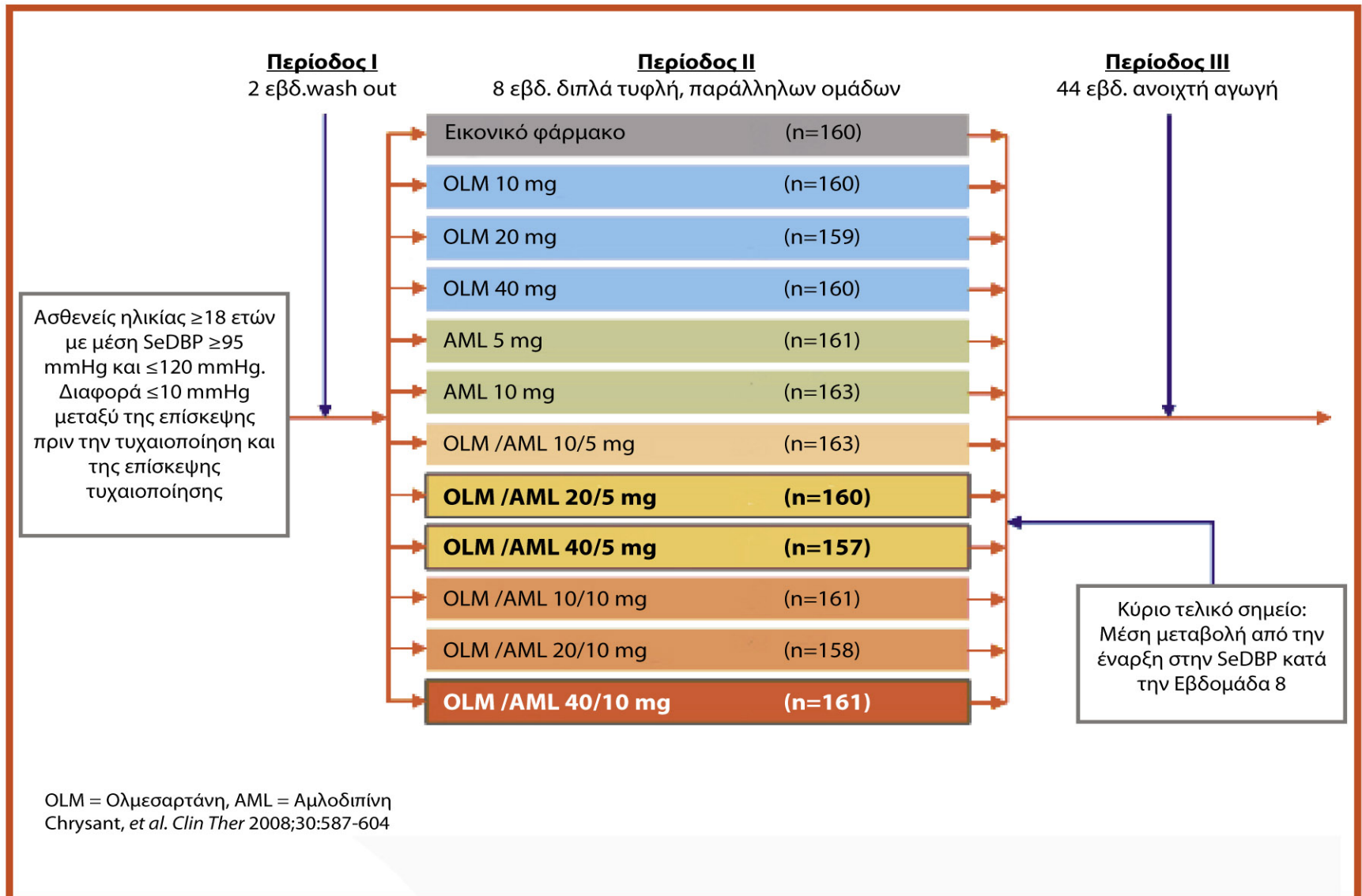
Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης ήταν η μέση μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στη ΔΑΠ μετά από 8 εβδομάδες διπλής-τυφλής θεραπείας.

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν:

1. Μεταβολή στη ΔΑΠ και τη ΣΑΠ μετά από 8 εβδομάδες.
2. Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν το στόχο της ΑΠ.

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

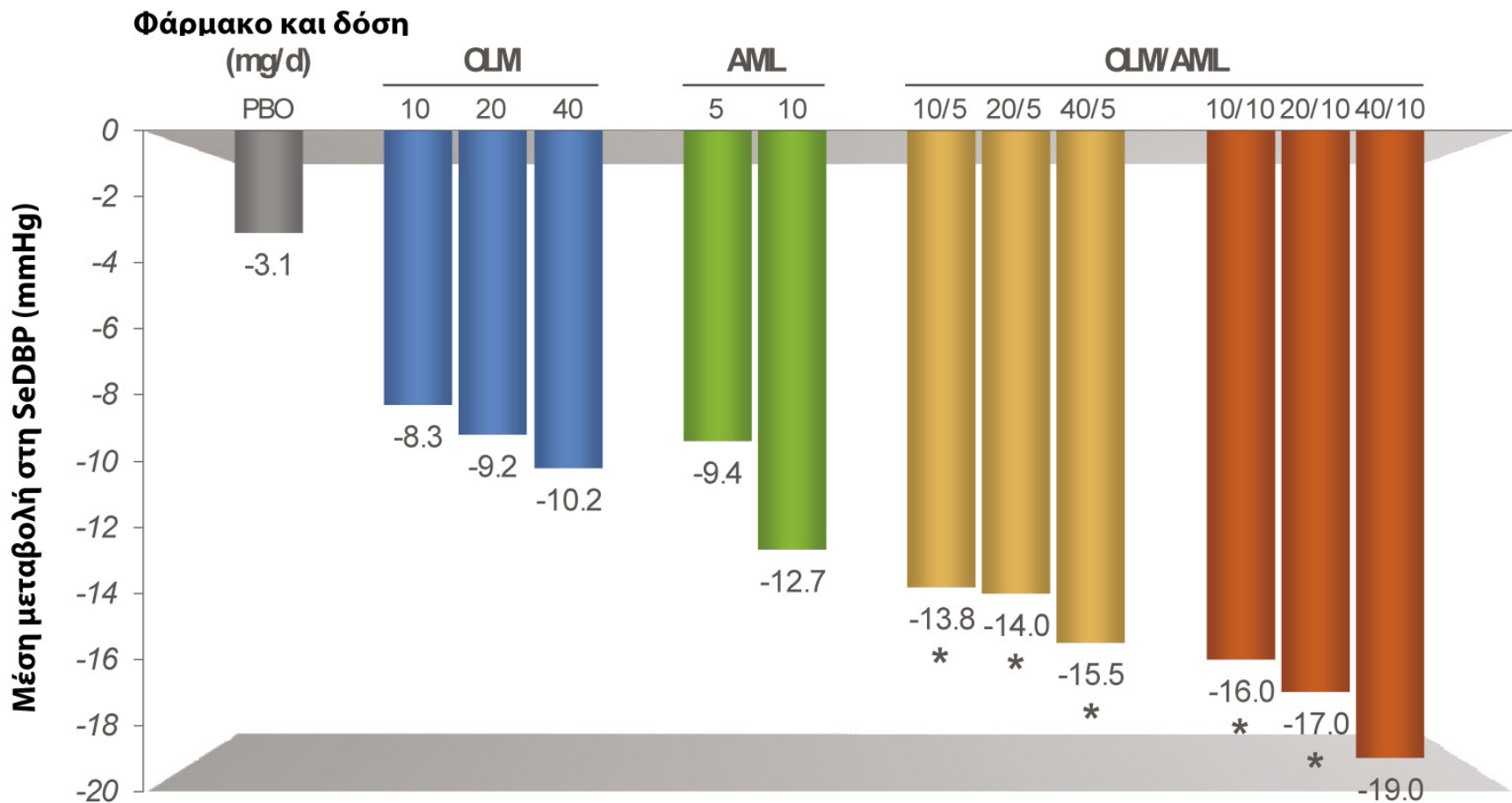


Πληθυσμός ασθενών

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

Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν ηλικίας κάτω των 65 ετών.

Μεταβολή της διαστολικής ΑΠ

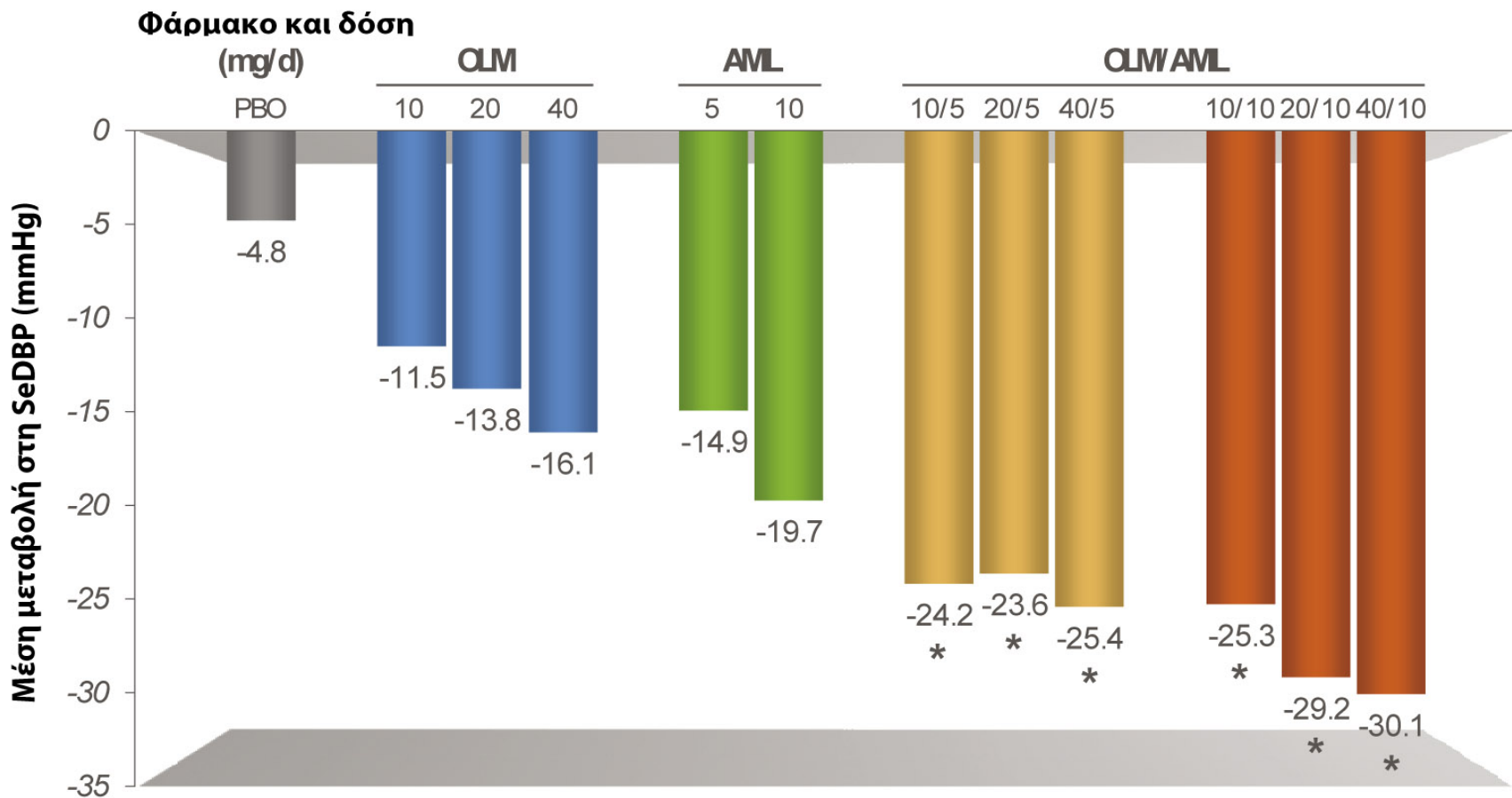


* $P < 0,001$ για την ομάδα της συνδυαστικής θεραπείας έναντι των αντίστοιχων ομάδων μονοθεραπείας (οι συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση των ελάχιστων μέσων τετραγώνων)

OLM = Ολμεσαρτάνη, AML = Αμλοδιπίνη

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

Μεταβολή της συστολικής ΑΠ

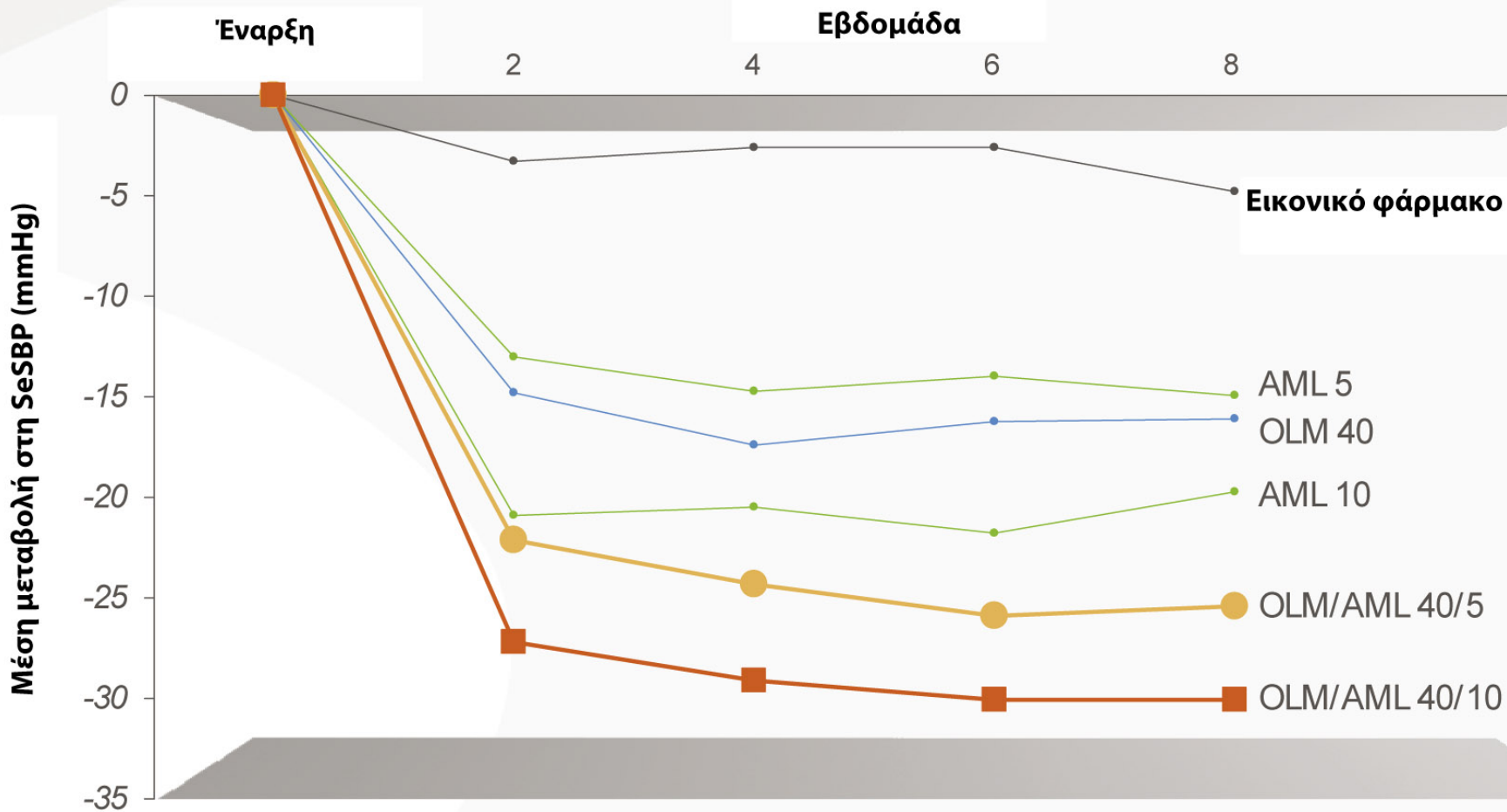


* $P < 0,001$ για την ομάδα της συνδυαστικής θεραπείας έναντι των αντίστοιχων ομάδων μονοθεραπείας (οι συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση των ελάχιστων μέσων τετραγώνων)

OLM = Ολμεσαρτάνη, AML = Αμλοδιπίνη

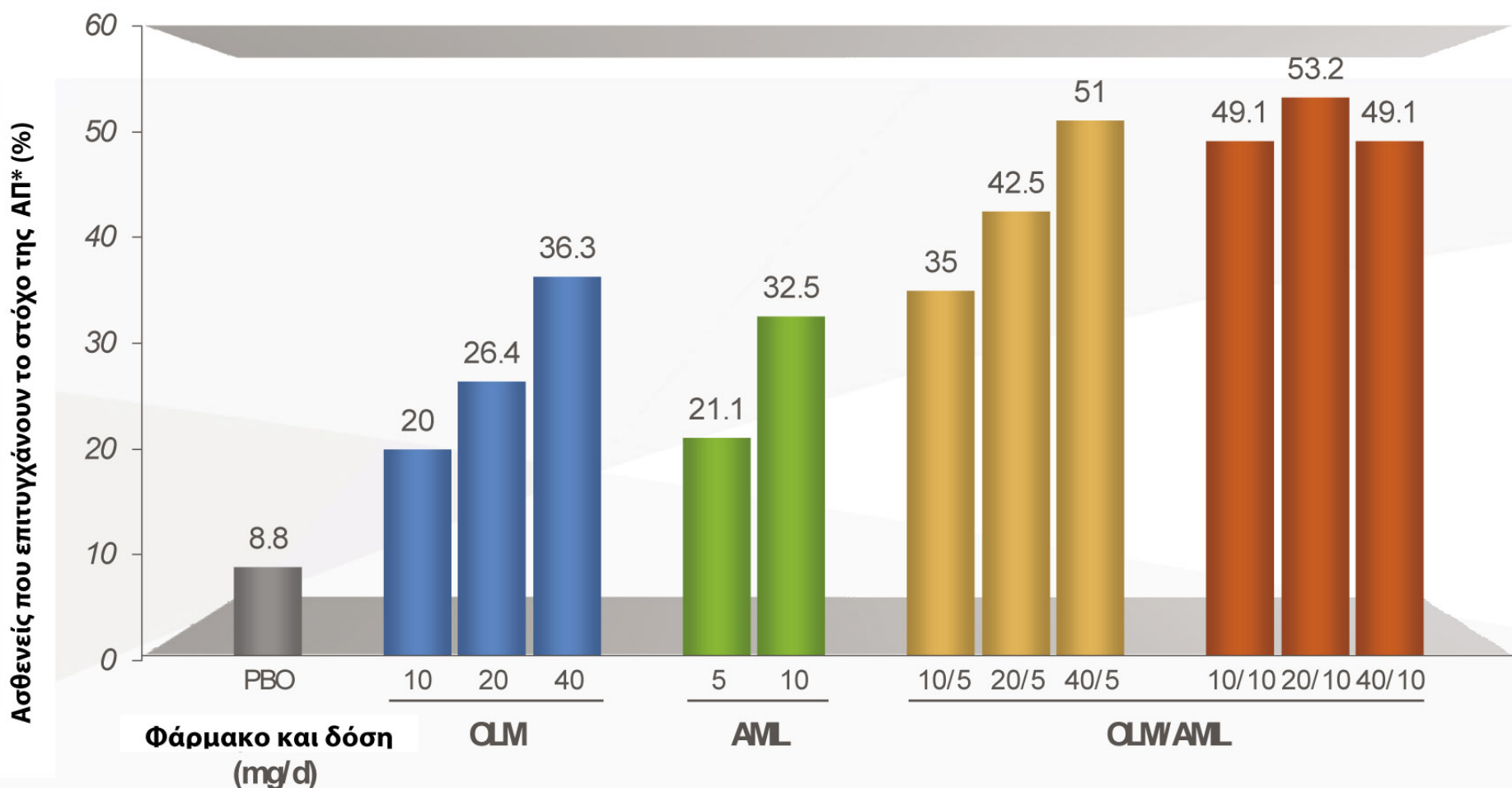
Chrysant, et al. Clin Ther 2008;30:587-604

ΤΑΧΕΙΑ ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΑΠ



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

Επίτευξη στόχου ΑΠ την 8^η εβδομάδα



*Στόχος: <140/90 mmHg και <130/80 mmHg για διαβητικούς.

P<0,0001 (έλεγχος χ^2 για την ανίχνευση συνολικών θεραπευτικών διαφορών μεταξύ των 12 ομάδων)

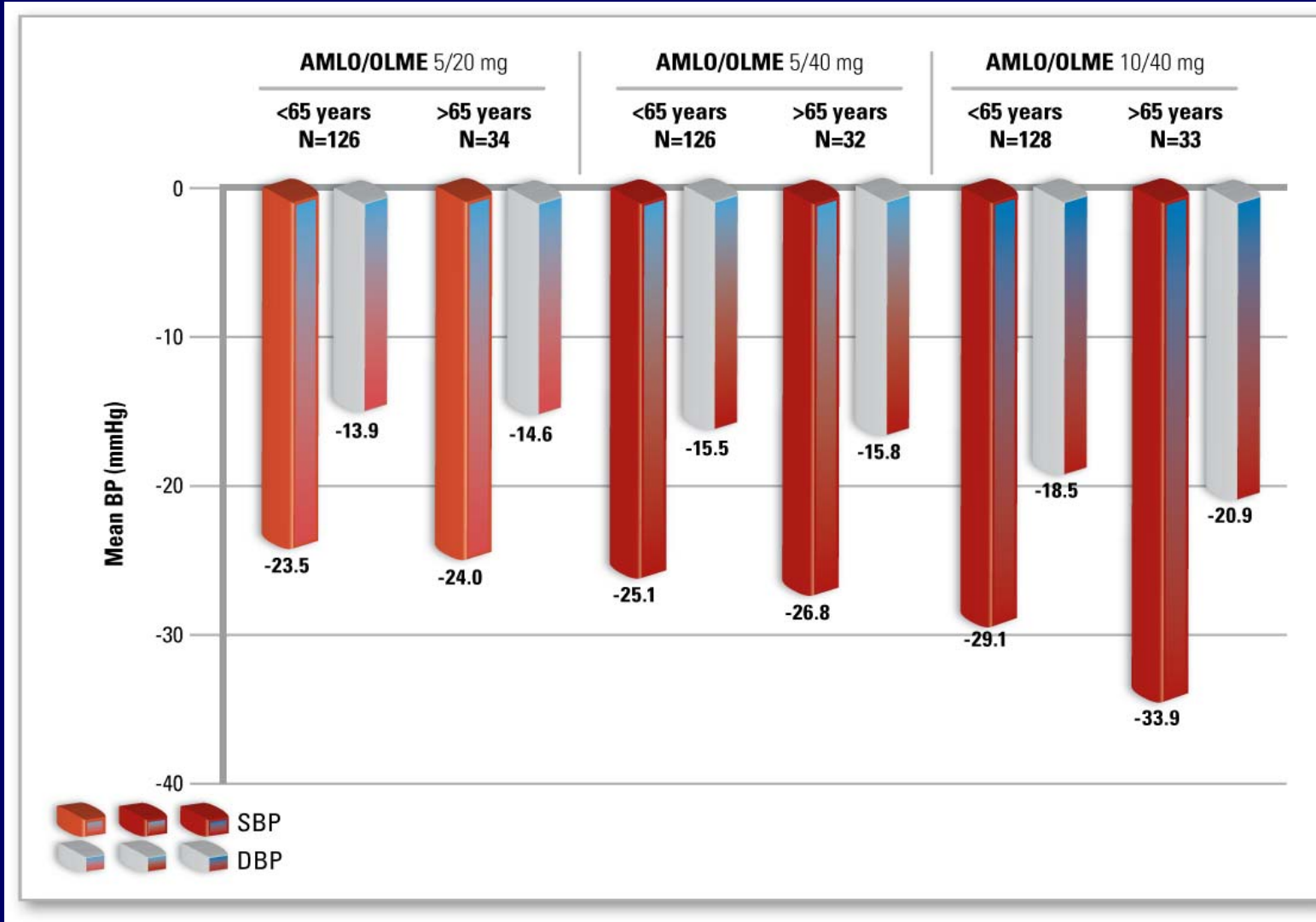
OLM = Ολμεσαρτάνη, AML = Αμλοδιπίνη

Αρχειοθετημένα δεδομένα.

Mean change in SeBP from baseline to week 8

AGE SUBGROUPS

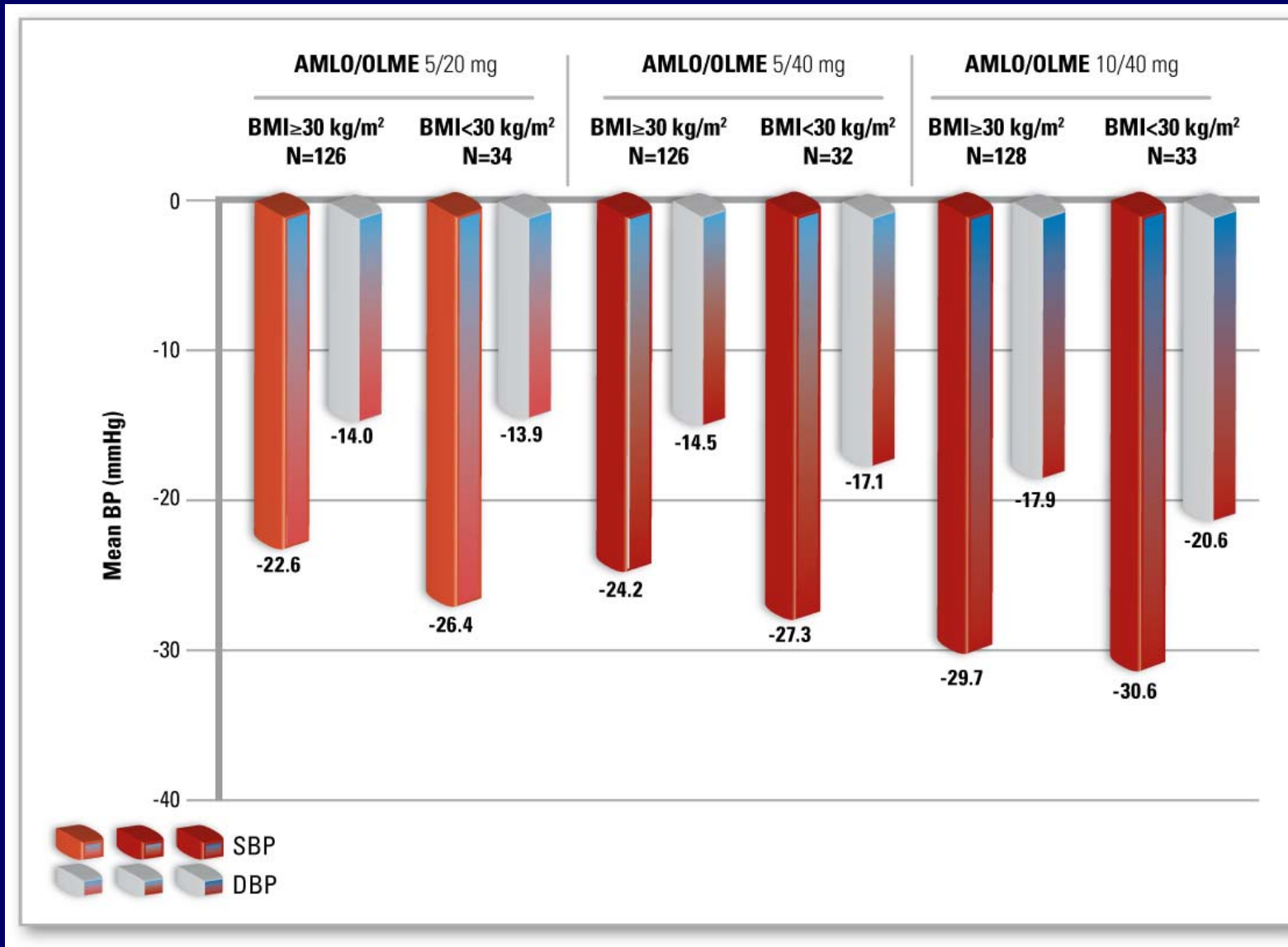
Chrysant SG et al.
Data on file.



Mean change in SeBP from baseline to week 8

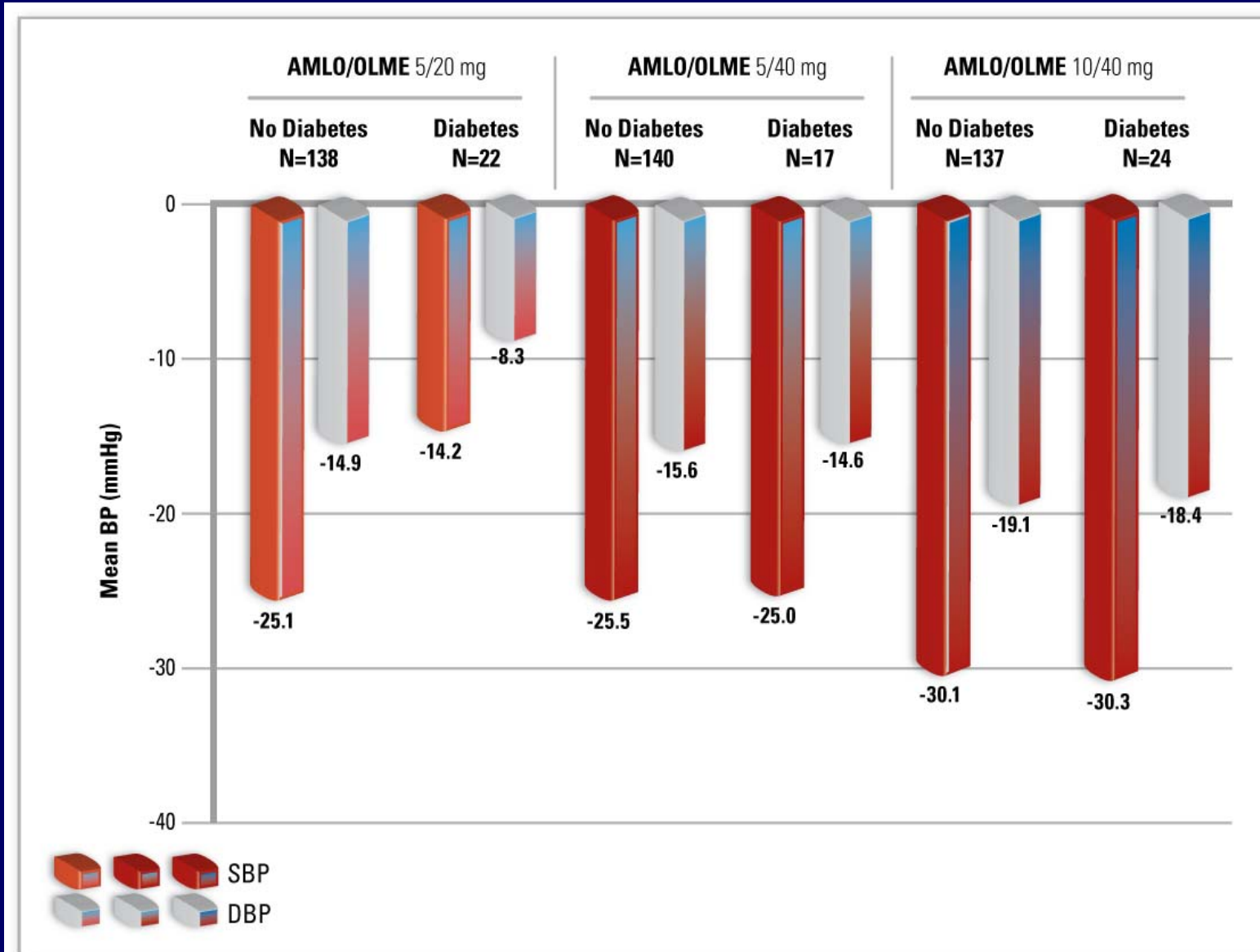
BMI SUBGROUPS

Chrysant SG et al.
Data on file.



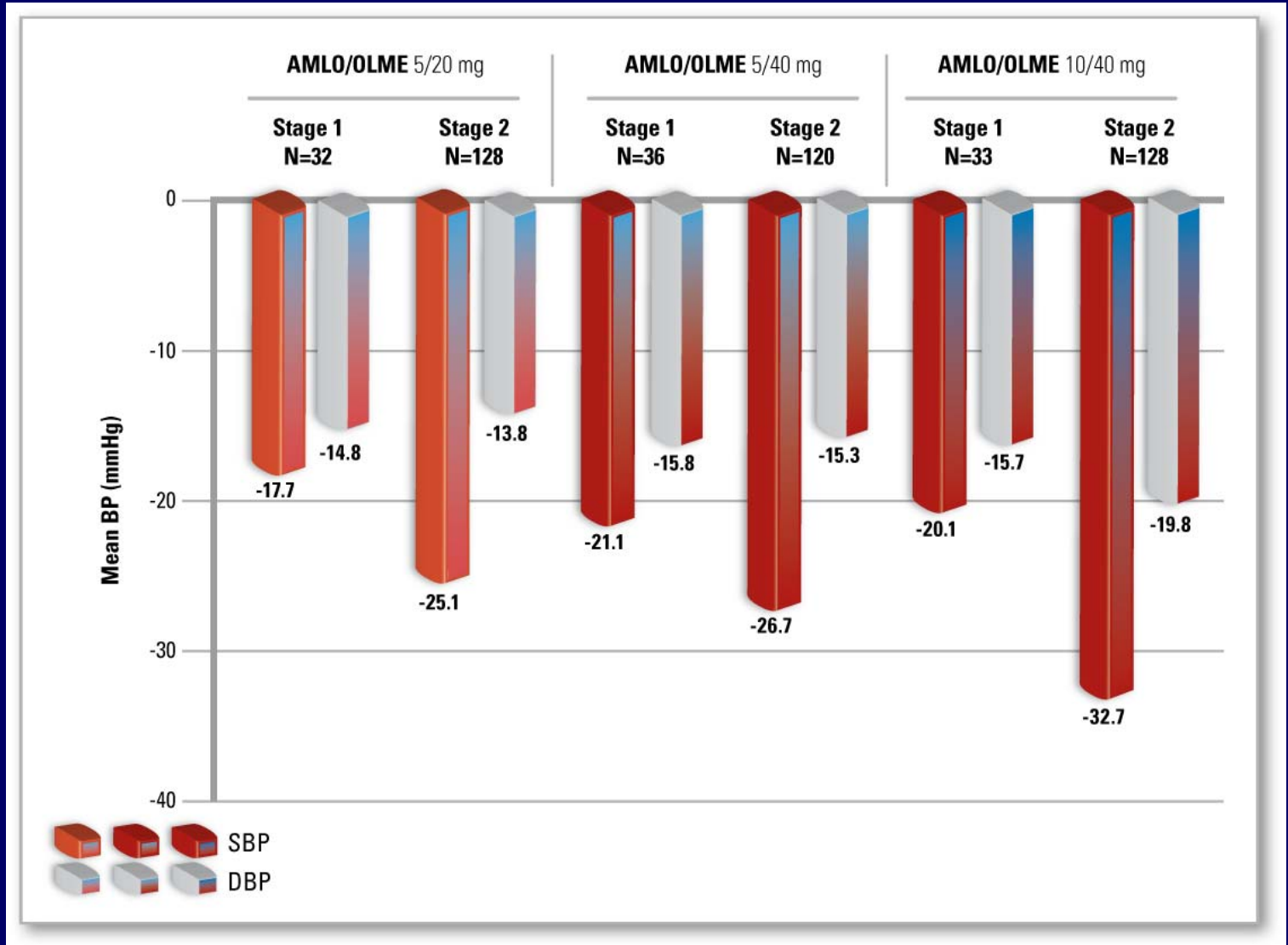
Mean change in SeBP from baseline to week 8 DIABETICS SUBGROUPS

Chrysant SG et al.
Data on file.



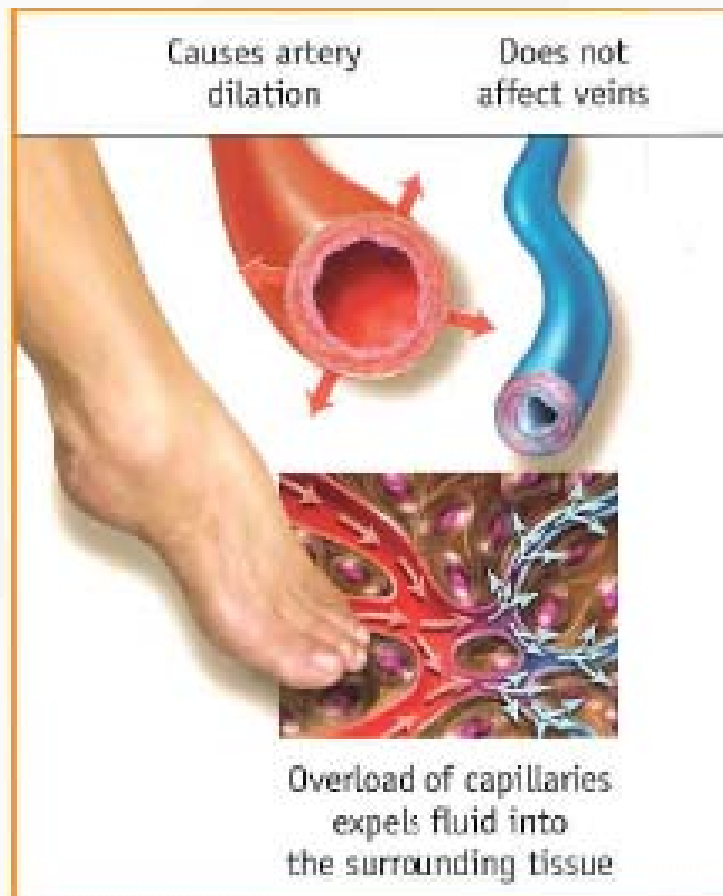
Mean change in SeBP from baseline to week 8 HYPERTENSION CLASS SUBGROUPS

Chrysant SG et al.
Data on file.

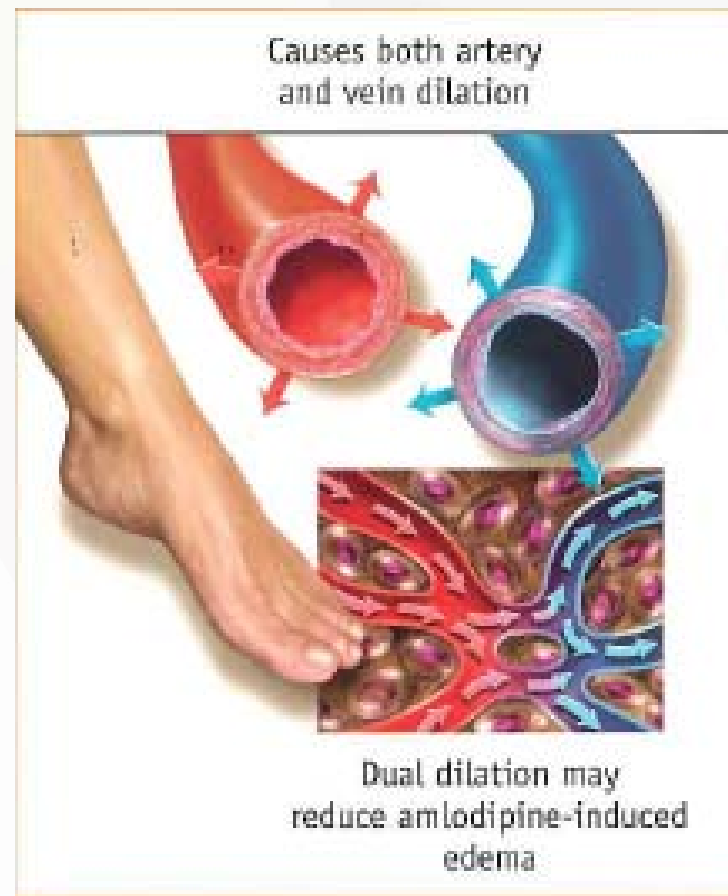


Οίδημα κάτω άκρων

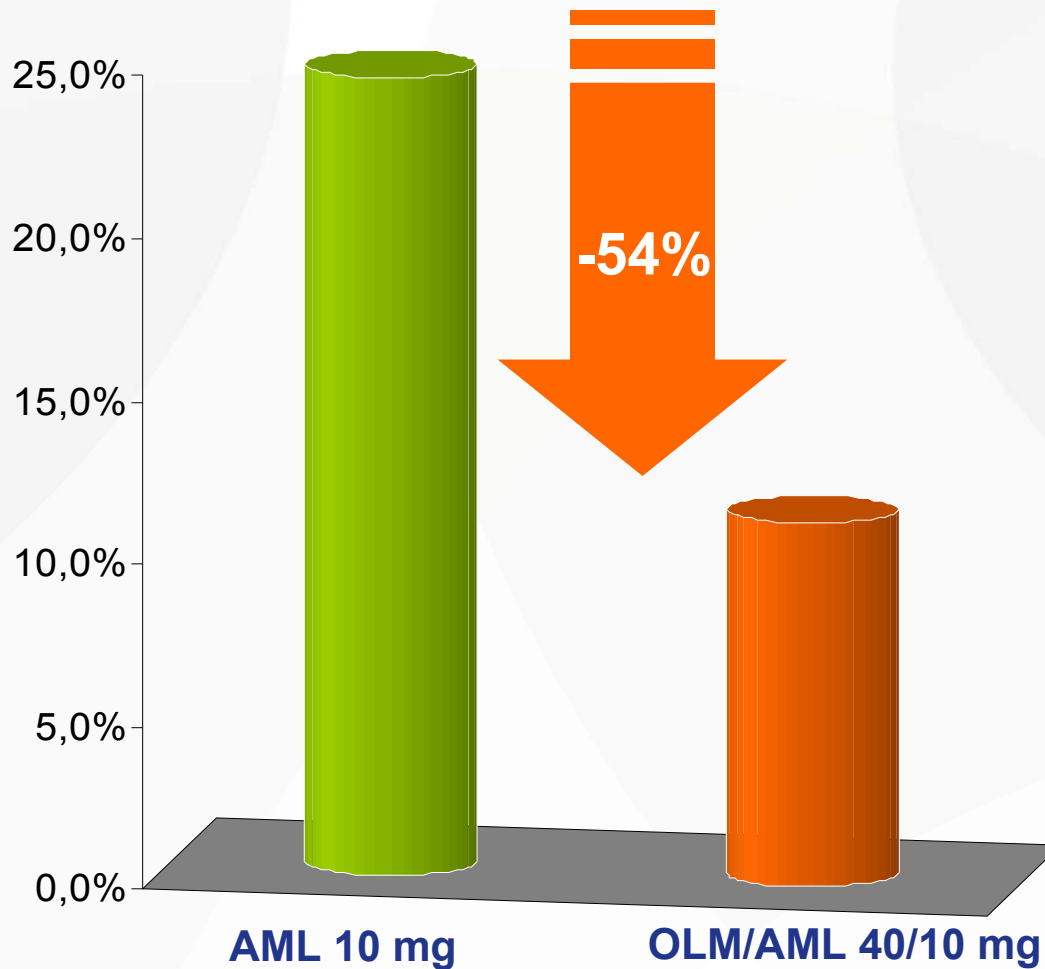
Αμλοδιπίνη: απλός μηχανισμός



Αμλοδιπίνη + Ολμεσαρτάνη:
Διπλός μηχανισμός



Σημαντική μείωση του οιδήματος της Αμλοδιπίνης 10 mg με προσθήκη Ολμεσαρτάνης



Μελέτη OLAS

Τόσο η ολμεσαρτάνη όσο και η αμλοδιπίνη έχουν συσχετιστεί με επικουρικά οφέλη σε σχέση με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, επιπρόσθετα από την αποτελεσματικότητά τους στη μείωση της ΑΠ.

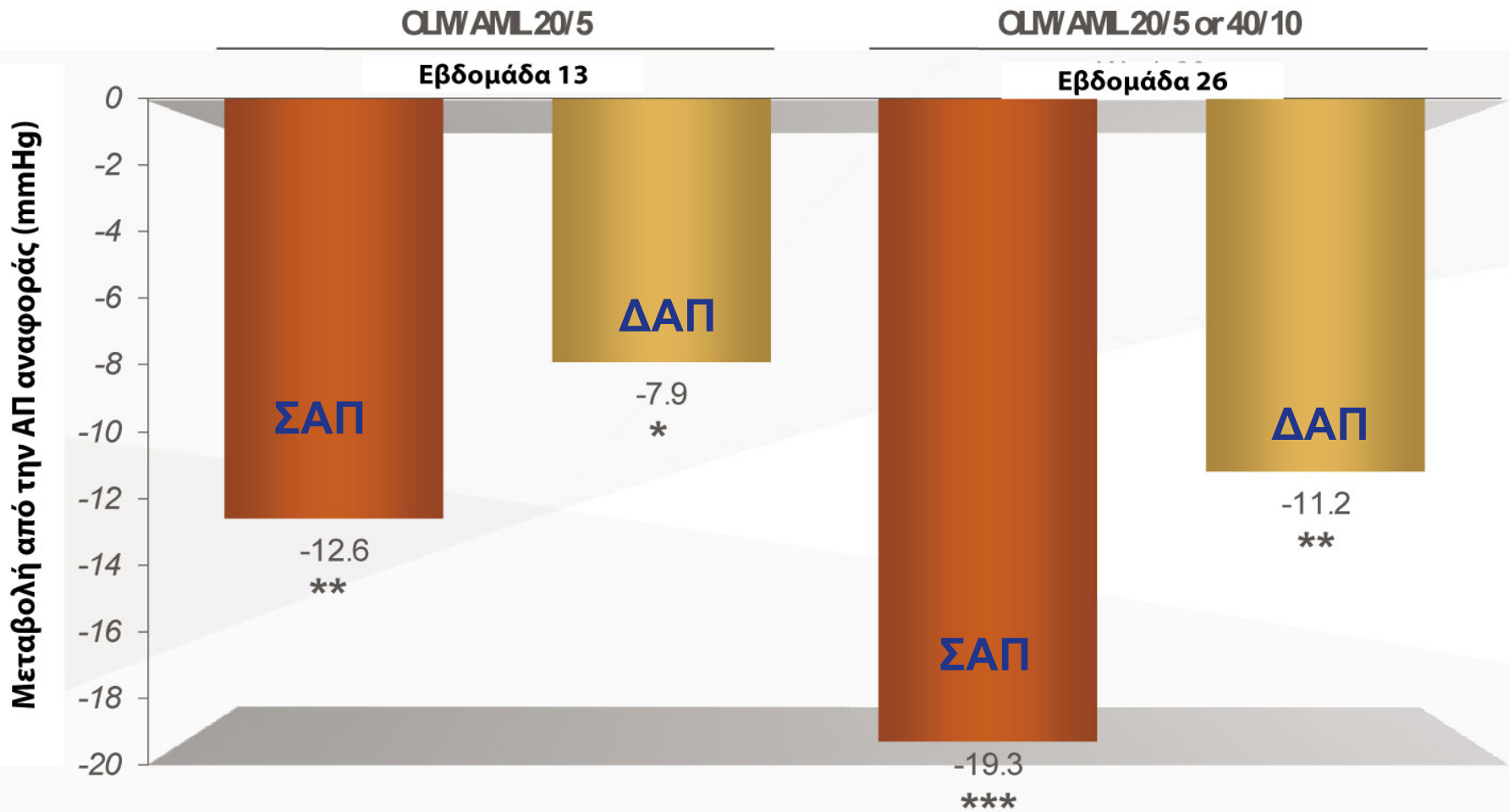
Σχεδιασμός και πληθυσμός της μελέτης

120 μη-διαβητικοί ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο και ΣΑΠ 140–179 mmHg.

Οι ασθενείς έλαβαν επί 26 εβδομάδες θεραπεία με **ολμεσαρτάνη/αμλοδιπίνη 20/5 mg**.

Μετά από 13 εβδομάδες, η δόση διπλασιάζονταν αν η ΣΑΠ ήταν >139 mmHg.

Μεταβολή στη ΣΑΠ και ΔΑΠ μετά από 26 εβδομάδες θεραπείας με ολμεσαρτάνη/αμλοδιπίνη.



*P<0,01, **P<0,005, ***P<0,001, έναντι της τιμής αναφοράς
Martinez-Martin ICTHD 2008.

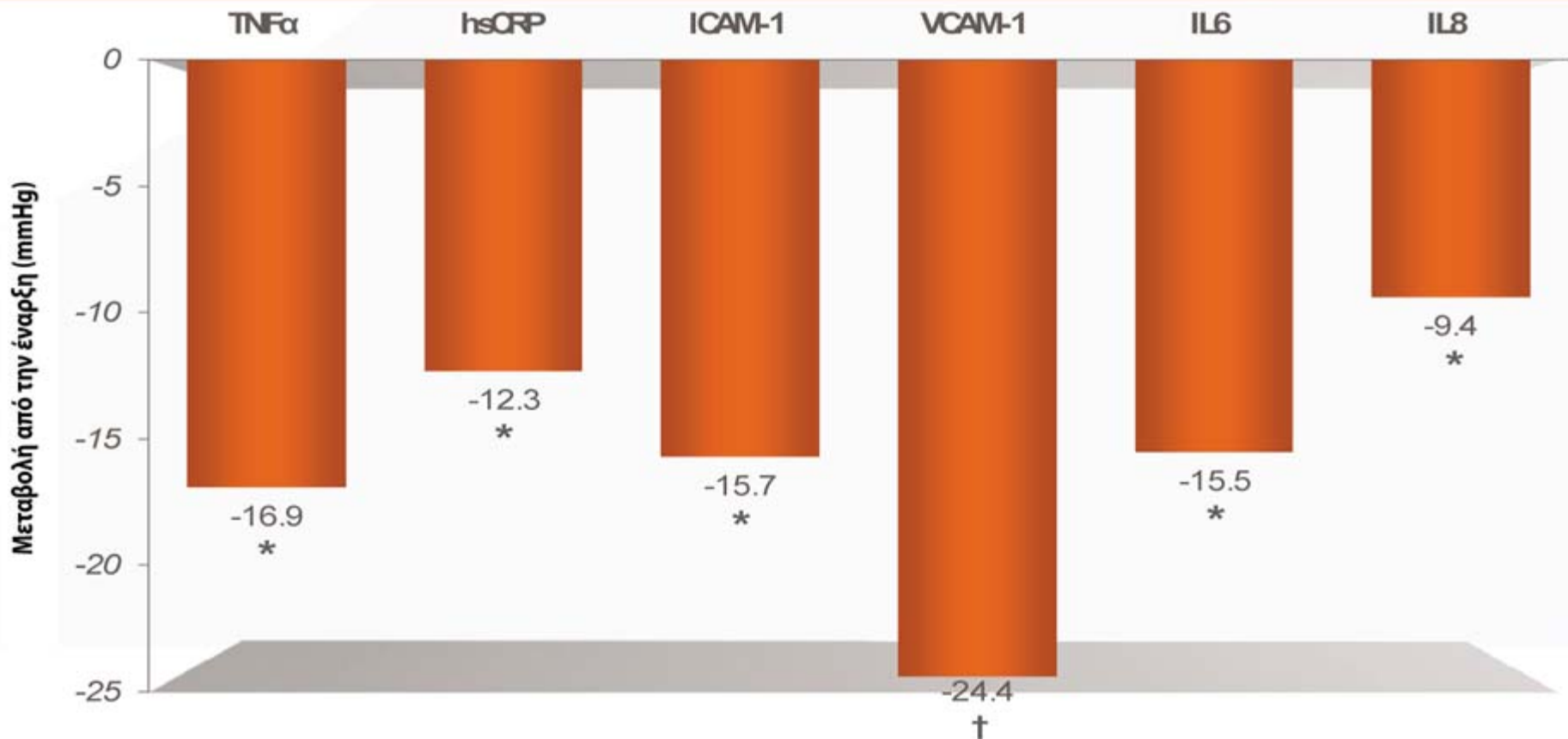
Αποτελέσματα πέρα από τη μείωση της ΑΠ

Με τη θεραπεία με ολμεσαρτάνη/αμλοδιπίνη, η **γλυκόζη νηστείας** μειώθηκε κατά 14% ($p < 0,01$).

Η θεραπεία με ολμεσαρτάνη/αμλοδιπίνη σχετίστηκε επίσης με σημαντικές μειώσεις αρκετών **φλεγμονωδών δεικτών**.

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

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



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

Ολμεσαρτάνη-Αμλοδιπίνη

Ολμεσαρτάνη 20 mg / Αμλοδιπίνη 5 mg

Ολμεσαρτάνη 40 mg / Αμλοδιπίνη 5 mg

Ολμεσαρτάνη 40 mg / Αμλοδιπίνη 10 mg

Ολμεσαρτάνη-Αμλοδιπίνη

Γενικά συμπεράσματα

- Το νέο φάρμακο συνδυάζει τον πιο ισχυρό ARB με τον πιο ισχυρό CCB.
- Ο συνδυασμός έχει ισχυρότερη αντιυπερτασική δράση από το κάθε συστατικό του ξεχωριστά.
- Οδηγεί σε ρύθμιση της ΑΠ σε μεγάλο ποσοστό ασθενών και είναι αποτελεσματικός σε διάφορες κατηγορίες υπερτασικών.
- Ελαττώνει το οίδημα των κάτω άκρων σε ποσοστό μεγαλύτερο από 50%.
- Ο συνδυασμός ελαττώνει τους δείκτες της φλεγμονής, έχει επομένως επιπρόσθετες ευεργετικές δράσεις πέρα από την αντιυπερτασική δράση.

Αποτελέσματα θεραπείας μετά από 4 εβδομάδες

**Ολμεσαρτάνη 20 mg /
Αμλοδιπίνη 5 mg**

ΑΠ=125/80 mmHg

Χαρακτηριστικά του ασθενή

- ◆ ΗΚΓ: υπερτροφία αριστεράς κοιλίας
- ◆ Βυθοσκόπηση: στένωση των αρτηριολίων
- ◆ Λεύκωμα ούρων: 340 mg/24ωρο
- ◆ Δυσλιπιδαιμία (LDL=172 mg/dl)
- ◆ Καπνιστής
- ◆ 10-year cardiovascular risk: 17%

Ερώτηση 6η

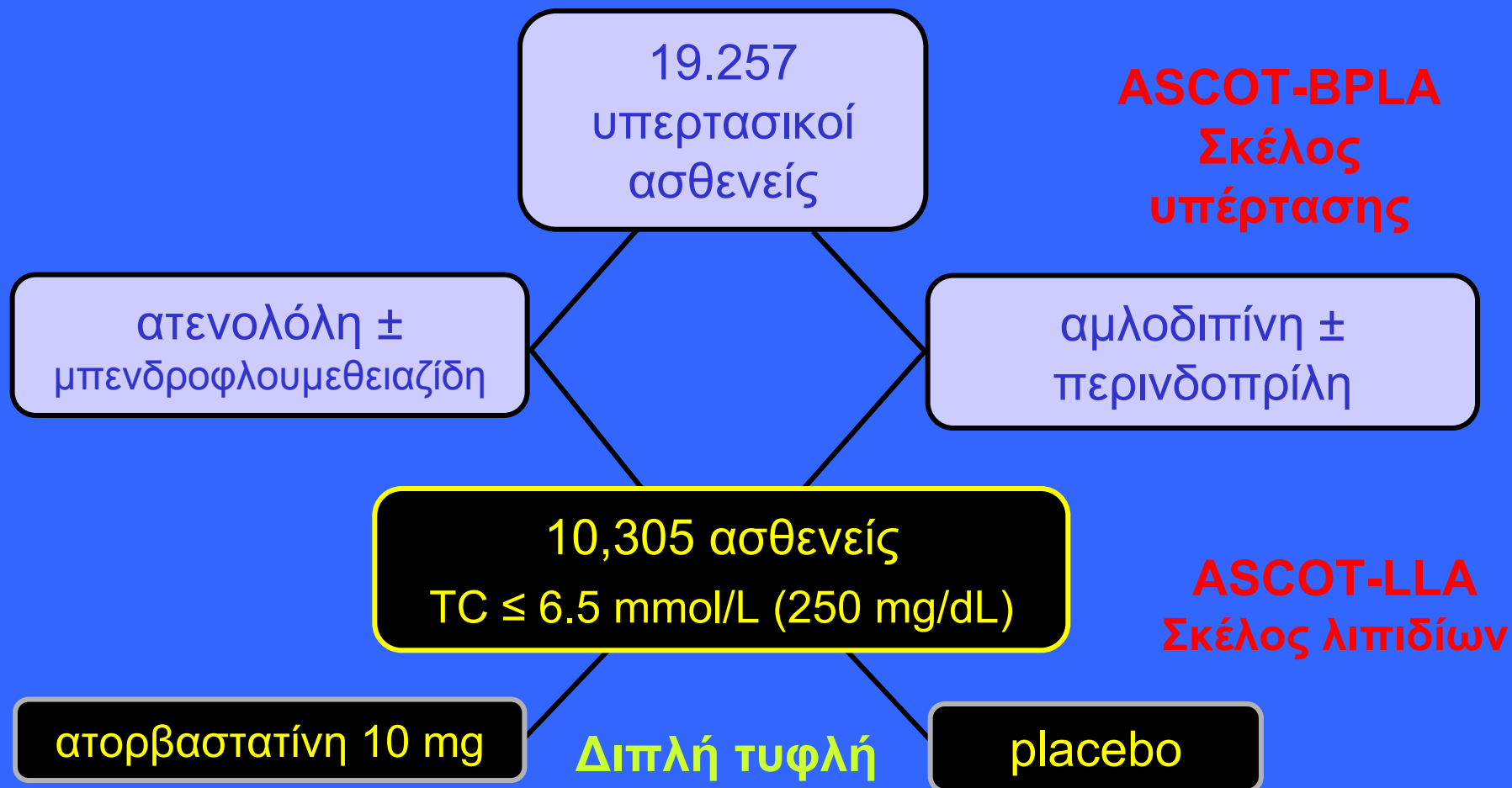
Με βάση τα χαρακτηριστικά του ασθενή, ποιά είναι τα επίπεδα στόχος για την LDL-C;

1. < 160 mg/dl
2. <130 mg/dl
3. <100 mg/dl
4. < 70 mg/dl

NCEP ATP III: 2004 Updated LDL-C Goals, Treatment Cutpoints

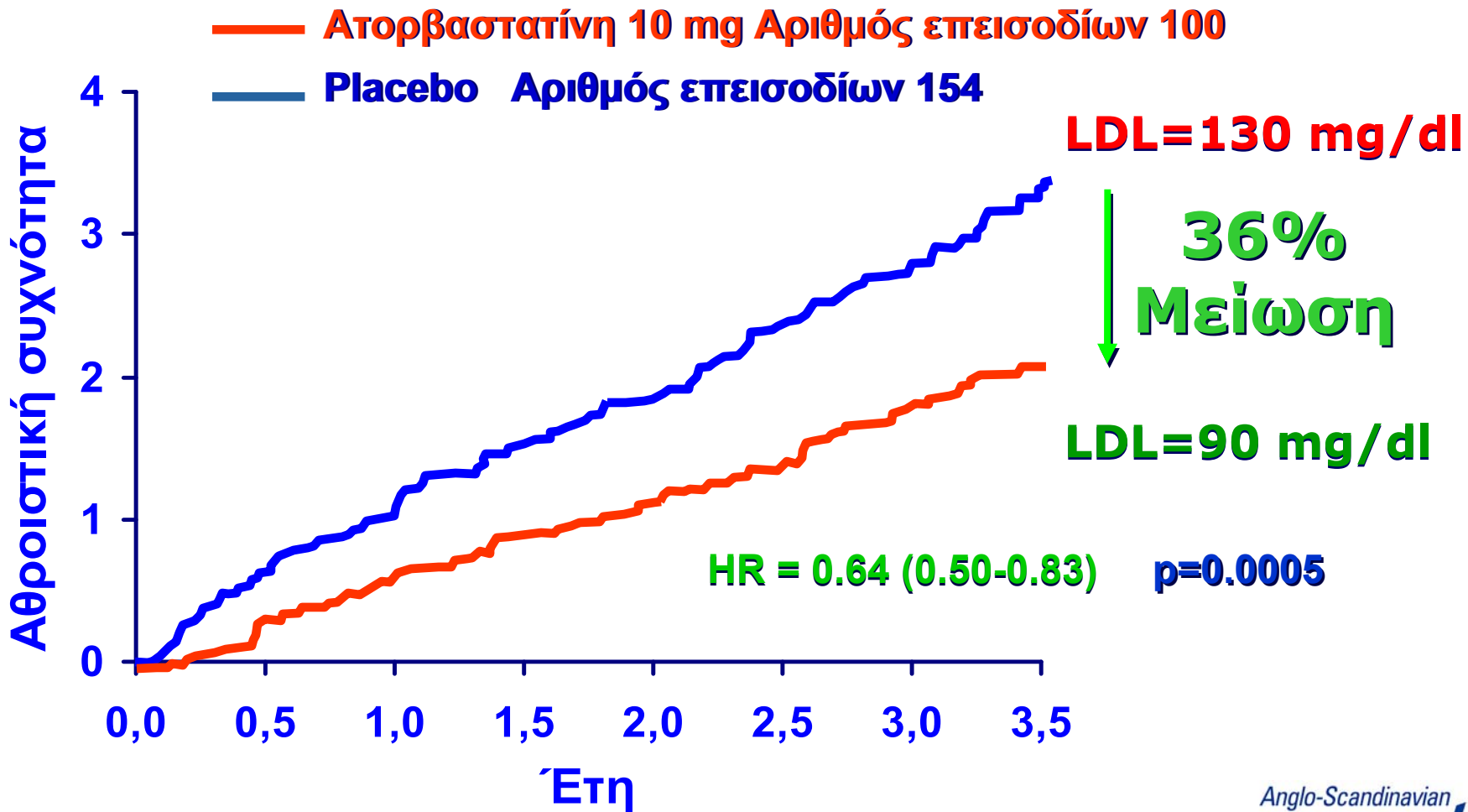
Risk Category	LDL-C Goal	Initiate TLC	Consider Drug Therapy
Lower risk: 0–1 risk factor	<160 mg/dL	≥160 mg/dL	≥190 mg/dL
Moderate risk: ≥2 risk factors (10-year risk <10%)	<130 mg/dL	≥130 mg/dL	≥160 mg/dL
Moderately high risk: ≥2 risk factors (10-year risk 10%–20%)	<130 mg/dL optional: <100 mg/dL	≥130 mg/dL	≥130 mg/dL (100–129 mg/dL: consider drug options)
High risk: CHD or CHD risk equivalents* (10-year risk >20%)	<100 mg/dL optional: <70 mg/dL	≥100 mg/dL	≥100 mg/dL (<100 mg/dL: consider drug options)

ASCOT: σχεδιασμός της μελέτης



ASCOT-LLA:

Μη θανατηφόρα MI -
Θανατηφόρα στεφανιαία συμβάματα



Συμπεράσματα

- 1.** Η θεραπευτική προσέγγιση του υπερτασικού ασθενή θα πρέπει να είναι πολυπαραγοντική.
- 2.** Σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου η αντιυπερτασική θεραπεία θα πρέπει είναι επιθετική.
- 3.** Οι σταθεροί συνδυασμοί φαρμάκων βελτιώνουν τη συμμόρφωση των ασθενών και συμβάλλουν στην ευχερέστερη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης.