

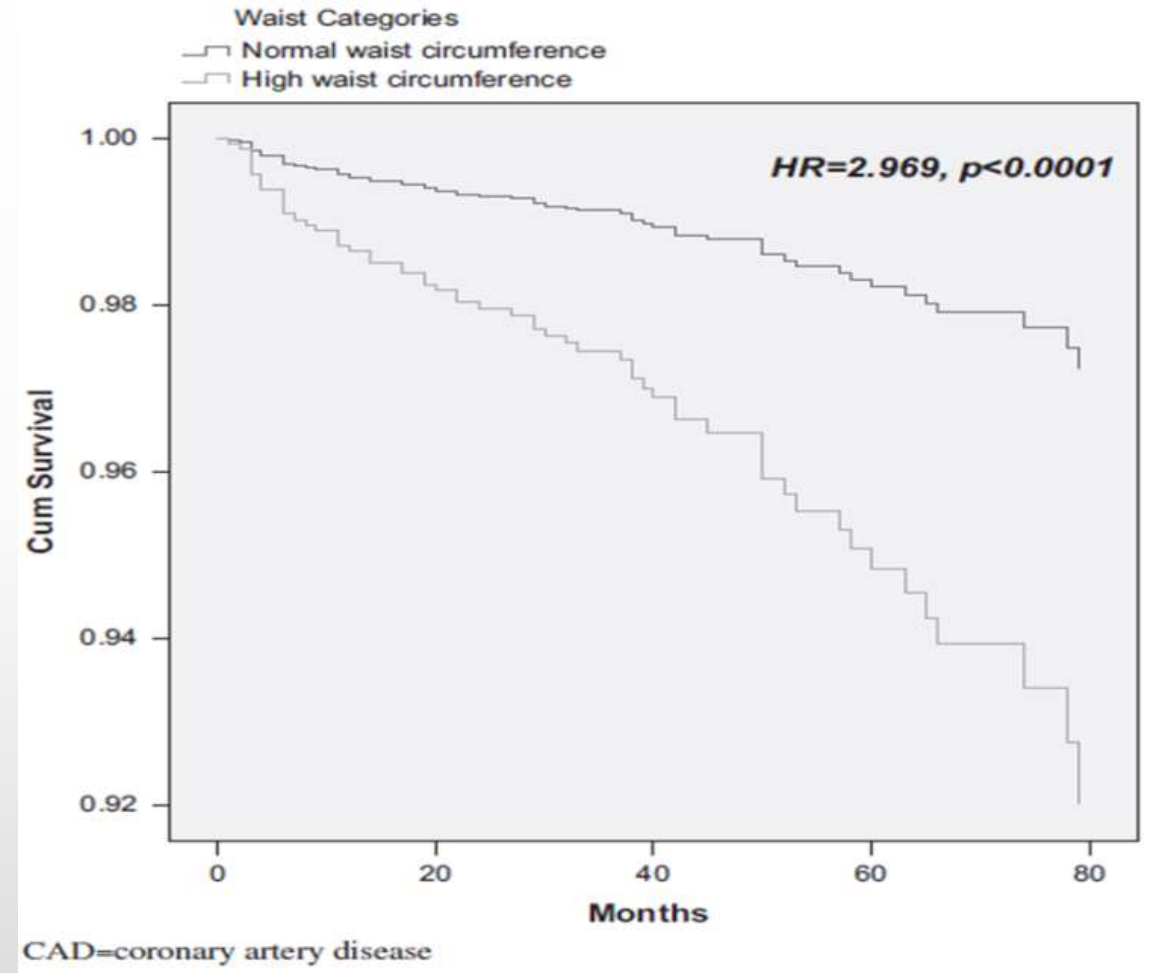
ΒΗΜΑ ΝΕΩΝ ΕΡΕΥΝΗΤΩΝ ΣΤΗΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

**Η επίδραση των ανταγωνιστών  
αλδοστερόνης στους παχύσαρκους  
υπερτασικούς**

Ηλιάκης Παναγιώτης  
Επιστημονικός συνεργάτης  
Μονάδα Υπέρτασης, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική κλινική ΕΚΠΑ, Ιπποκράτειο ΓΝΑ

# Παχυσαρκία, ΑΥ και Καρδιαγγειακός κίνδυνος

- 42% ανδρών και 38% γυναικών με ΑΥ είναι παχύσαρκοι<sup>1</sup>
- Αύξηση ΣΒ κατά 5% → Αύξηση κινδύνου ΑΥ κατά 20-30%<sup>2</sup>
- Περιφέρεια μέσης  $\geq 102$ εκ σε άνδρες ή  $\geq 88$ εκ σε γυναίκες → αύξηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>3</sup>



1. NHANES 3

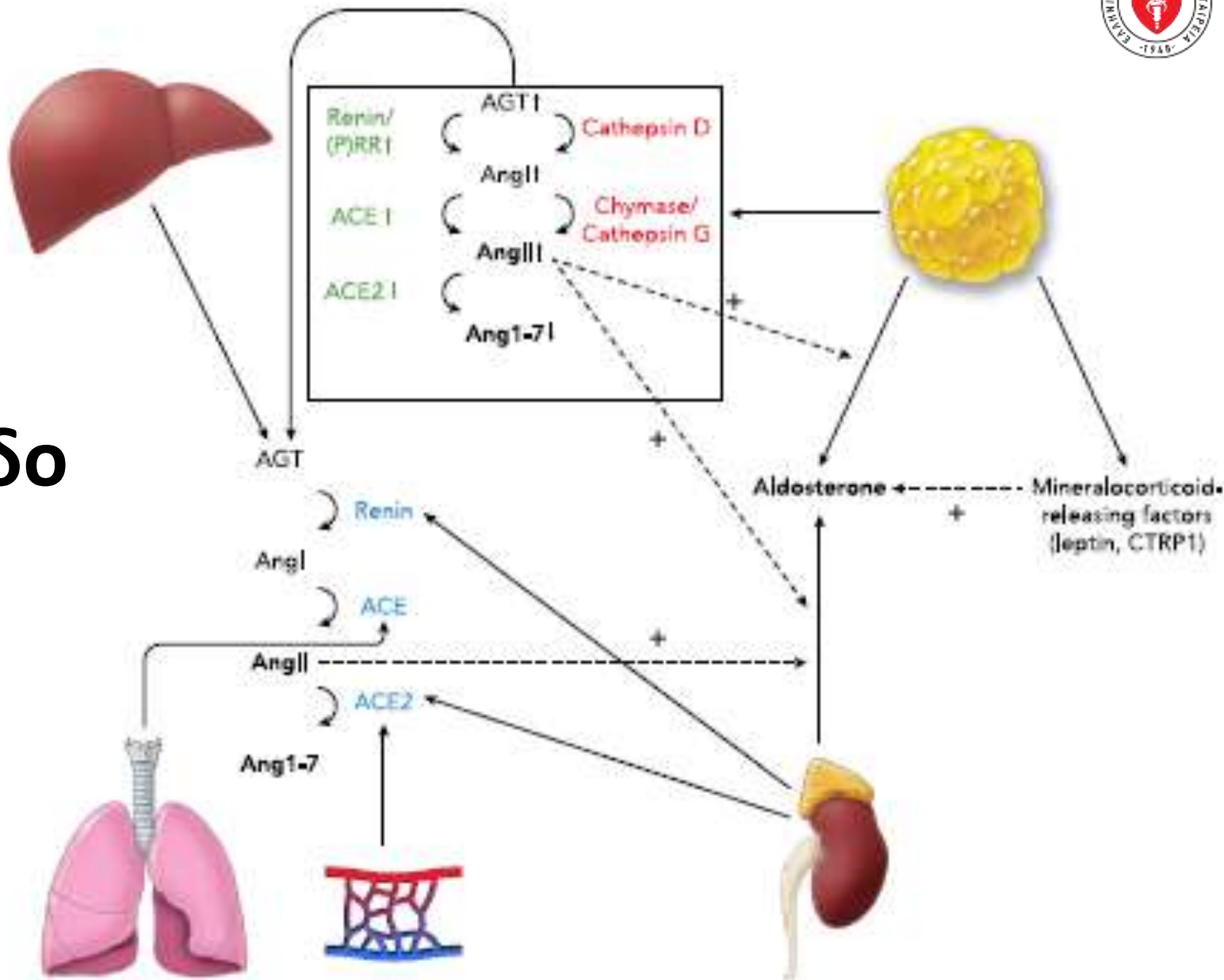
2. Esler. Hypertension. 2006

3. Dimitriadis, Tsioufis. Hypertens Res. 2016

# Παθοφυσιολογία ΑΥ στους παχύσαρκους

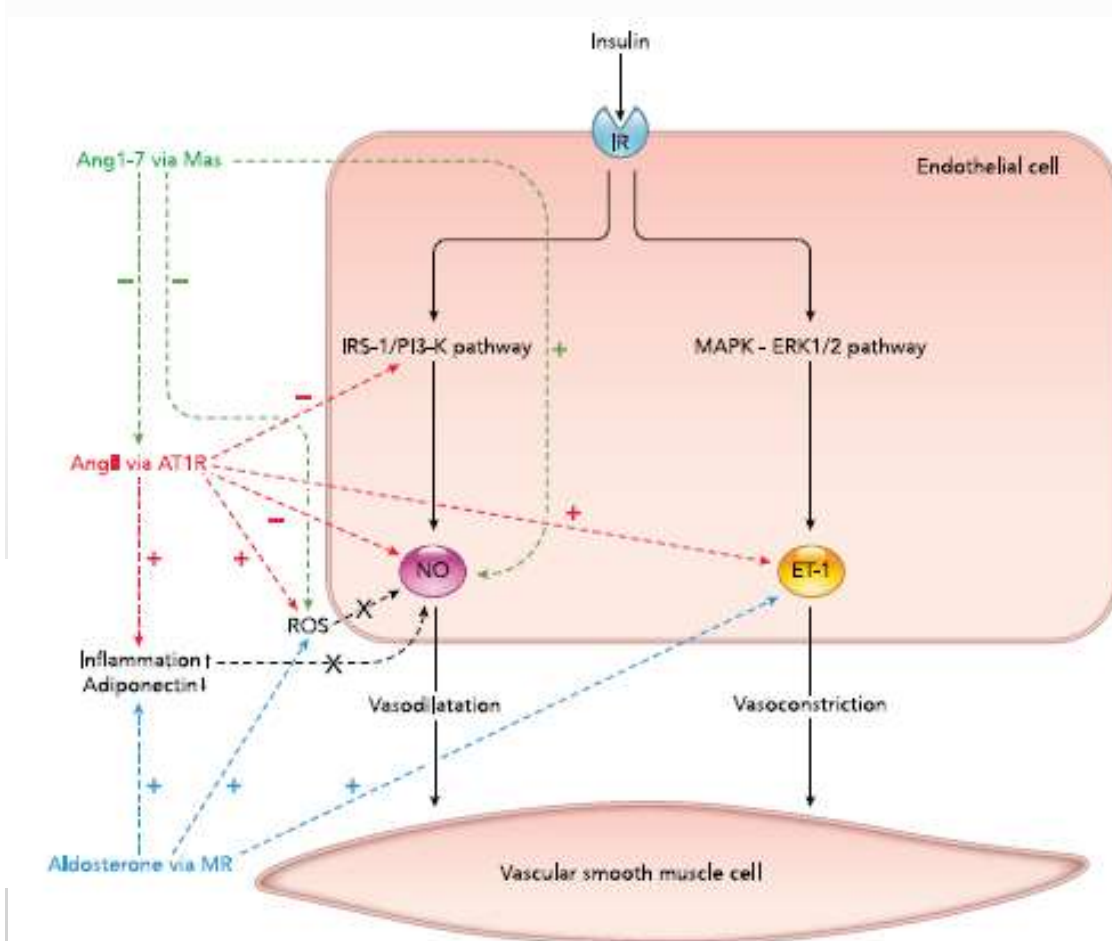
- ✓ Αύξηση τόνου αυτόνομου συμπαθητικού νευρικού συστήματος
- ✓ Ενεργοποίηση συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης
- ✓ Υπερδυναμική κυκλοφορία
- ✓ Αύξηση καρδιακής παροχής
- ✓ Αύξηση φλεβικής επιστροφής
- ✓ Κατακράτηση νατρίου
- ✓ Μετατόπιση καμπύλης νατριουρησης σε υψηλότερες τιμές ΑΠ

# Ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ στην παχυσαρκία: σε «συστηματικό» και «ιστικό» επίπεδο

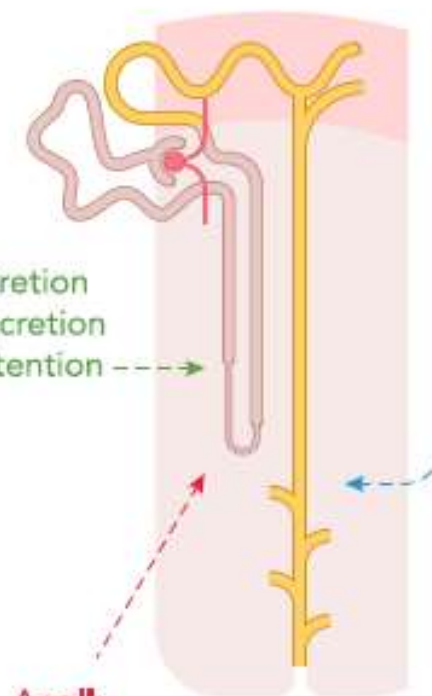


# Αλληλεπίδραση συστημάτων ΡΑΑ κυκλοφορίας – λιπώδους ιστούς σε όργανα-στόχους

AngII via AT1R  
and  
aldosterone via MR:  
arterial stiffening ↑



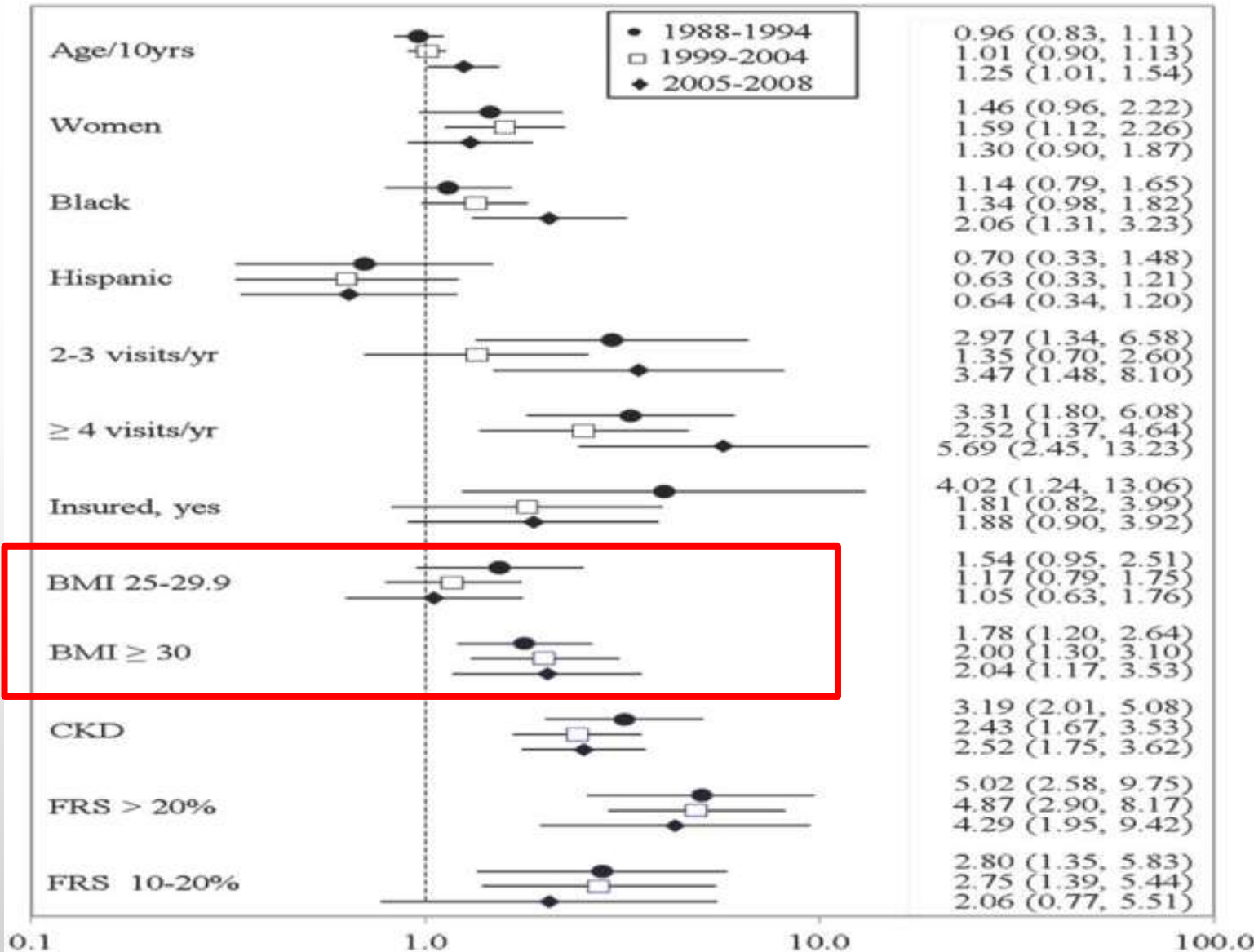
Aldosterone via MR:  
Na<sup>+</sup> – retention



- Ang1-7:
- Mas: Na<sup>+</sup> – excretion
  - AT2R: Na<sup>+</sup> – excretion
  - AT1R: Na<sup>+</sup> – retention

- AngII:
- AT1R: Na<sup>+</sup> – retention
  - AT2R: Na<sup>+</sup> – excretion

# Παχυσαρκία και ανθεκτική υπέρταση



- **Framingham study:**  
ΔΜΣ ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>, ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης μη ρυθμιζόμενης ΑΠ
- **ALLHAT:** περισσότερα φάρμακα μειωμένη ρύθμιση ΑΠ
- **NHANES 1988-2008:** ανεξάρτητη συσχέτιση με ανθεκτική υπέρταση

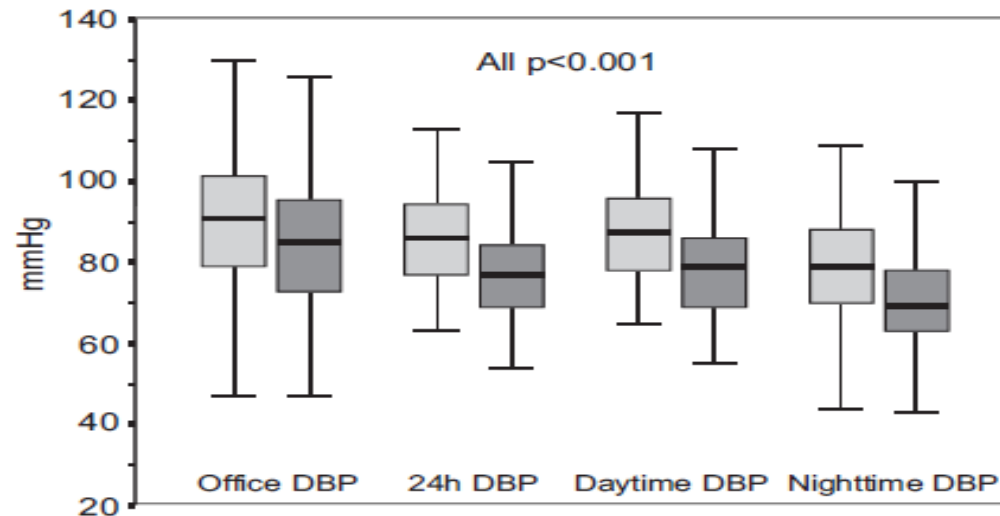
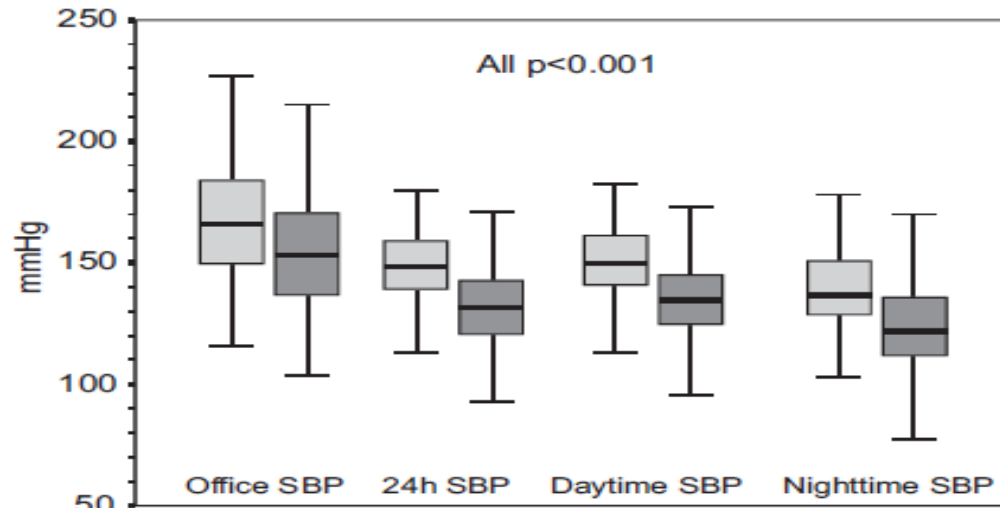




# Ανταγωνισμός υποδοχέων αλδοστερόνης, ΑΥ και παχυσαρκία

	Baseline	Σπιρονολακτόνη	Placebo
ΣΑΠ (mm Hg)	137±7.5	122±9.8	136±12.9
ΔΑΠ (mm Hg)	89±3.2	82±7.5	86±9.2
Γλυκόζη νηστείας, (mg/dL)	99±9.2	86±14.2	86±12.7
LDL (mg/dL)	115±33.2	117±57.1	93±34.0
HDL (mg/dL)	41±9.1	49±12.2	52±18.7
TGL (mg/dL)	199±86.3	160±66.5	170±96.7
Κάλιο (mEq/L)	4±0.1	4±0.3	4±0.3

# Ανθεκτική υπέρταση και ανταγωνιστές υποδοχέων αλδοστερόνης

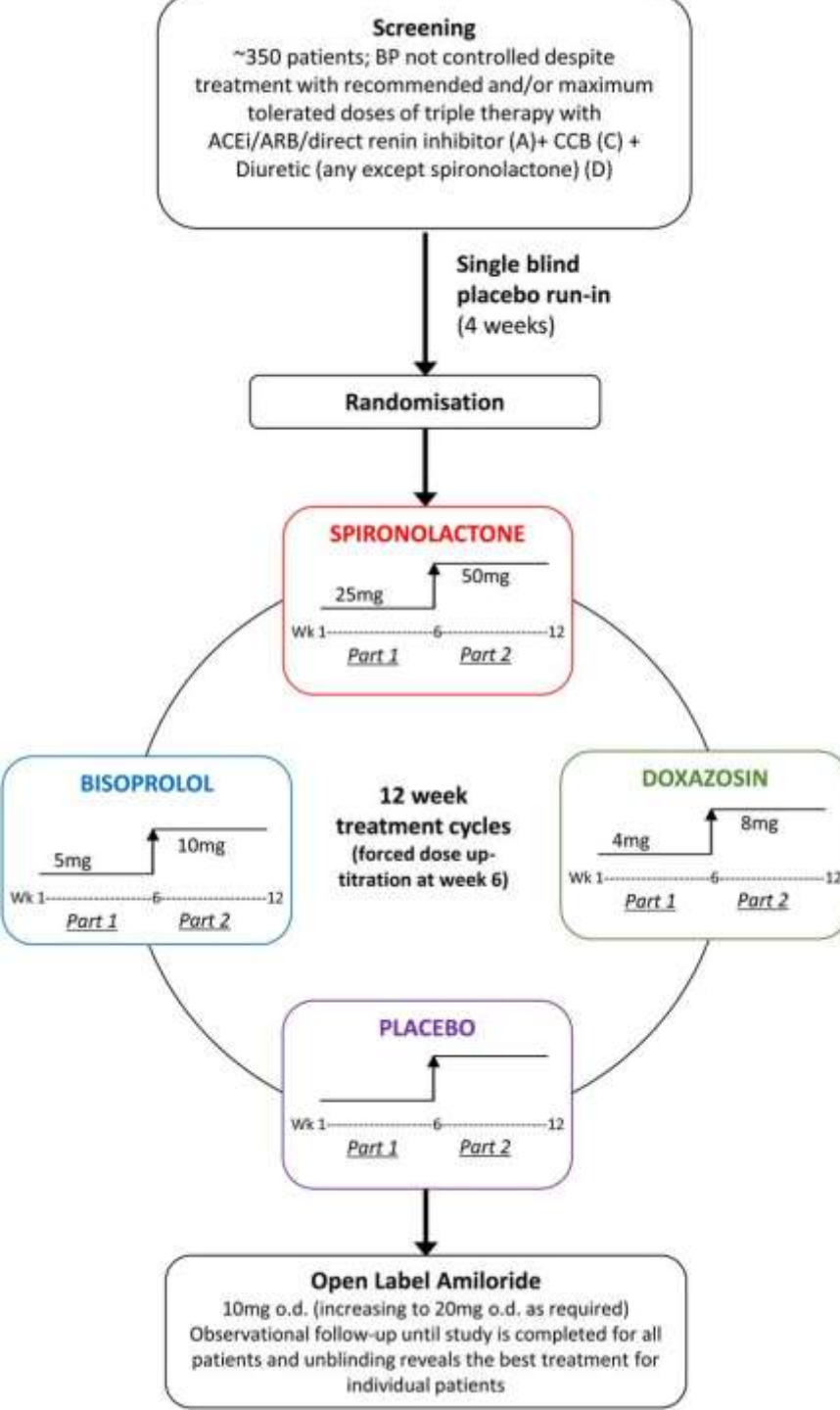


- 175 ασθενείς με ΑΥ και  $\Delta\text{ΜΣ} \geq \text{kg/m}^2$
- Θετική επίδραση σπιρονολακτόνης
- Απουσία συσχέτισης πτώσης ΑΠ με τα επίπεδα αλδοστερόνης πλάσματος

Variables	Odds Ratio	95% CI	<i>P</i>
Waist circumference, 5-cm increment	1.20	1.03 to 1.41	0.019
Aortic PWV, 1-m/s decrement	1.23	1.03 to 1.47	0.021
Potassium, 1-mEq/L decrement	1.60	0.80 to 3.16	0.18
Sex, female	1.37	0.67 to 2.86	0.39
Age, 1-y increment	1.00	0.97 to 1.03	0.82
No. of antihypertensive drugs	1.00	0.77 to 1.54	0.60



# PATHWAY-2



	Blood pressure (mm Hg)	Change from baseline (mm Hg)
<b>Mean</b>		
SpiroNOLACTONE	134.9 (134.0 to 135.9)	-12.8 (-13.8 to -11.8)
Doxazosin	139.0 (138.0 to 140.0)	-8.7 (-9.7 to -7.7)
Bisoprolol	139.4 (138.4 to 140.4)	-8.3 (-9.3 to -7.3)
Placebo	143.6 (142.6 to 144.6)	-4.1 (-5.1 to -3.1)
<b>Meandifferences</b>		
SpiroNOLACTONE vs placebo	8.70 (-9.72 to -7.69)	p<0.0001
SpiroNOLACTONE vs mean bisoprolol and doxazosin	-4.26 (-5.13 to -3.38)	p<0.0001
SpiroNOLACTONE vs doxazosin	-4.03 (-5.04 to -3.02)	p<0.0001
SpiroNOLACTONE vs bisoprolol	-4.48 (-5.50 to -3.46)	p<0.0001

# Σκοπός Μελέτης

Να εκτιμηθεί η πιθανή υπεροχή των ανταγωνιστών των υποδοχέων αλδοστερόνης (**επλερενόνης**) έναντι των ανταγωνιστών υποδοχέων αγγειοτασίνης II (**βαλσαρτάνης**), στη μείωση της ΑΠ (ιατρείου, μετρήσεις κατ' οίκον και **24ωρη καταγραφή ΑΠ**) σε χρονική περίοδο 24 εβδομάδων



# Μέγεθος Δείγματος

- Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία σχετικά με τις επιδράσεις της βαλσαρτάνης και της επλερενόνης στην αρτηριακή πίεση, η υπεροχή της θεραπείας με βάση την επλερενόνη έναντι της θεραπείας με βάση τη βαλσαρτάνη καθορίστηκε με **περιθώριο 4 mmHg** για το τελικό σημείο πρωτογενούς αποτελεσματικότητας (**24ωρη συστολική αρτηριακή πίεση**).
- Προκειμένου να επιτευχθεί **στατιστική ισχύς 80%** σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας με τιμή **p-value <0,05**, το μέγεθος του δείγματος εκτιμήθηκε σε 143 ασθενείς για κάθε σκέλος για μελέτη ανωτερότητας. Λόγω της αναμενόμενης κατά 15% απώλειας των συμμετεχόντων (drop-out) κατά τη διάρκεια της μελέτης, το τελικό μέγεθος του δείγματος εκτιμάται σε **165 συμμετέχοντες για κάθε σκέλος (σύνολο 330 άτομα)**.

# Κριτήρια Εισόδου

- Ηλικία 30-75 ετών
- Ενυπόγραφη συγκατάθεση
- Μη θεραπευόμενη ιδιοπαθής ΑΠ
- ΣΑΠ ιατρείου 140-179 mmHg ή/και
- ΔΑΠ ιατρείου 90-119 mmHg
- Επιβεβαιωμένη ΑΥ με 24ωρη καταγραφή
- Παχυσαρκία με Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ/BMI) 30-39,99 kg/m<sup>2</sup>

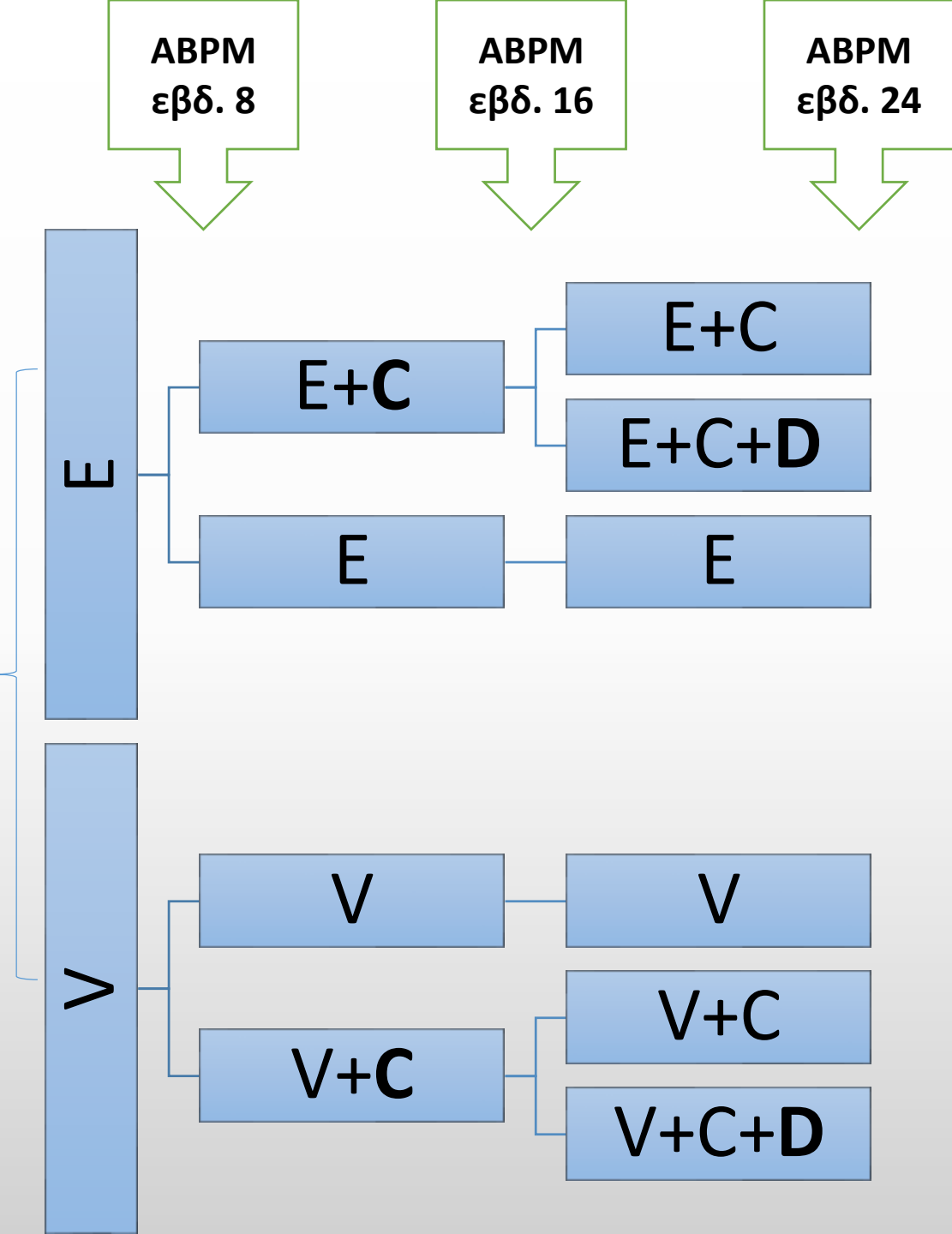
**E** Επλερενόνη 25mg 1x2  
**V** Βαλσαρτάνη 160mg 1x1  
**C** Αμλοδιπίνη 5mg 1x1  
**D** Ινδαπαμίδη 1,5mg 1x1



- Ιστορικό
- Κλινική εξέταση
- ΔΜΣ
- ΑΠ Ιατροείου
- ΗΚΓ
- U/S καρδιάς
- Εργαστηριακός έλεγχος
- U/S νεφρών
- Ούρα 24h

- HBP
- OBP
- ABPM

- HBP
- OBP
- Randomization



	Screening		Randomization	Phase 1		Phase 2		Phase 3	
Weeks	visit 1	visit 2	0	4	8	12	16	20	24
Έγγραφή Συγκατάθεση	✓								
Ιστορικό	✓	✓							
Κλινική εξέταση	✓								
Σωματομετρικά χαρακτηριστικά	✓	✓							
Έλεγχος κριτηρίων εισόδου/εξόδου	✓	✓							
HBP		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
OBP	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ABPM		✓			✓		✓		✓
ΗΚΓ	✓								✓
U/S καρδιάς	✓								✓
Εργαστηριακός έλεγχος αίματος και ούρων	✓				✓		✓		✓
Συλλογή ούρων 24ώρου	✓								✓
U/S νεφρών	✓								
Έλεγχος πιθανούς κύησης (HCG)	✓	✓			✓		✓		✓
PWV		✓							✓
Βυθοσκόπηση		✓							✓



# Πρωτογενές καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας

Διαφορά στην μεταβολή της **24ωρης ΑΠ** στο σκέλος της επλερενόνης έναντι του σκέλους της βαλσαρτάνης

- ως μονοθεραπεία στις 8 εβδομάδες
- ως συνδυασμένη διπλή αγωγή με αμλοδιπίνη στις 16 εβδομάδες και
- ως συνδυασμένη τριπλή αγωγή με αμλοδιπίνη και ινδαπαμίδη στις 24 εβδομάδες

# Δευτερογενή καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας

- Διαφορά στη μείωση της **ΑΠ ιατρείου** στο σκέλος της επλερενόνης έναντι του σκέλους της βαλσαρτάνης
  - ως μονοθεραπεία στις 8 εβδομάδες
  - ως συνδυασμένη διπλή αγωγή με αμλοδιπίνη στις 16 εβδομάδες και
  - ως συνδυασμένη τριπλή αγωγή με αμλοδιπίνη και ινδαπαμίδη στις 24 εβδομάδες
  
- Διαφορά στο **ποσοστό ασθενών με ελεγχόμενη υπέρταση** στο σκέλος της επλερενόνης έναντι του σκέλους της βαλσαρτάνης
  - ως μονοθεραπεία στις 8 εβδομάδες
  - ως συνδυασμένη διπλή αγωγή με αμλοδιπίνη στις 16 εβδομάδες και
  - ως συνδυασμένη τριπλή αγωγή με αμλοδιπίνη και ινδαπαμίδη στις 24 εβδομάδες

# Καταληκτικά σημεία ασφάλειας

1. Θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
2. Επεισόδια υπότασης
3. Μεταβολές στη νεφρική λειτουργία μέσω της κρεατινίνης ορού, στον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (EGFR)
4. Μεταβολές στα επίπεδα νατρίου και καλίου του ορού
5. Νοσηλεία για καρδιαγγειακή ή οποιαδήποτε άλλη συστηματική νόσο κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης

\*σε 8,16 και 24 εβδομάδες

# Κλινικές προεκτάσεις

- Η **υπερέκκριση αλδοστερόνης** συνιστά βασική παθογενετική βλάβη σε παχύσαρκους υπερτασικούς και η παρούσα **τυχαιοποιημένη** μελέτη στοχεύει στην σύγκριση και την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας των ανταγωνιστών των υποδοχέων αλδοστερόνης έναντι των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II στον πληθυσμό αυτό
- Η πιθανή υπεροχή των ανταγωνιστών αλδοστερόνης ως αρχική επιλογή έναντι της βαλσαρτάνης μπορεί να αποτελεί βάση για αντίστοιχες τυχαιοποιημένες μελέτες στον πληθυσμό αυτό με στόχο τη διερεύνηση της θέσης τους ως **φάρμακο 1<sup>ης</sup> επιλογής** στους παχύσαρκους υπερτασικούς ασθενείς

*Σας ευχαριστώ πολύ για την προσοχή σας*