

Ο ρόλος της συνδυασμένης αντιυπερτασικής αγωγής στη θεραπευτική αντιμετώπιση της καρδιαγγειακής νόσου

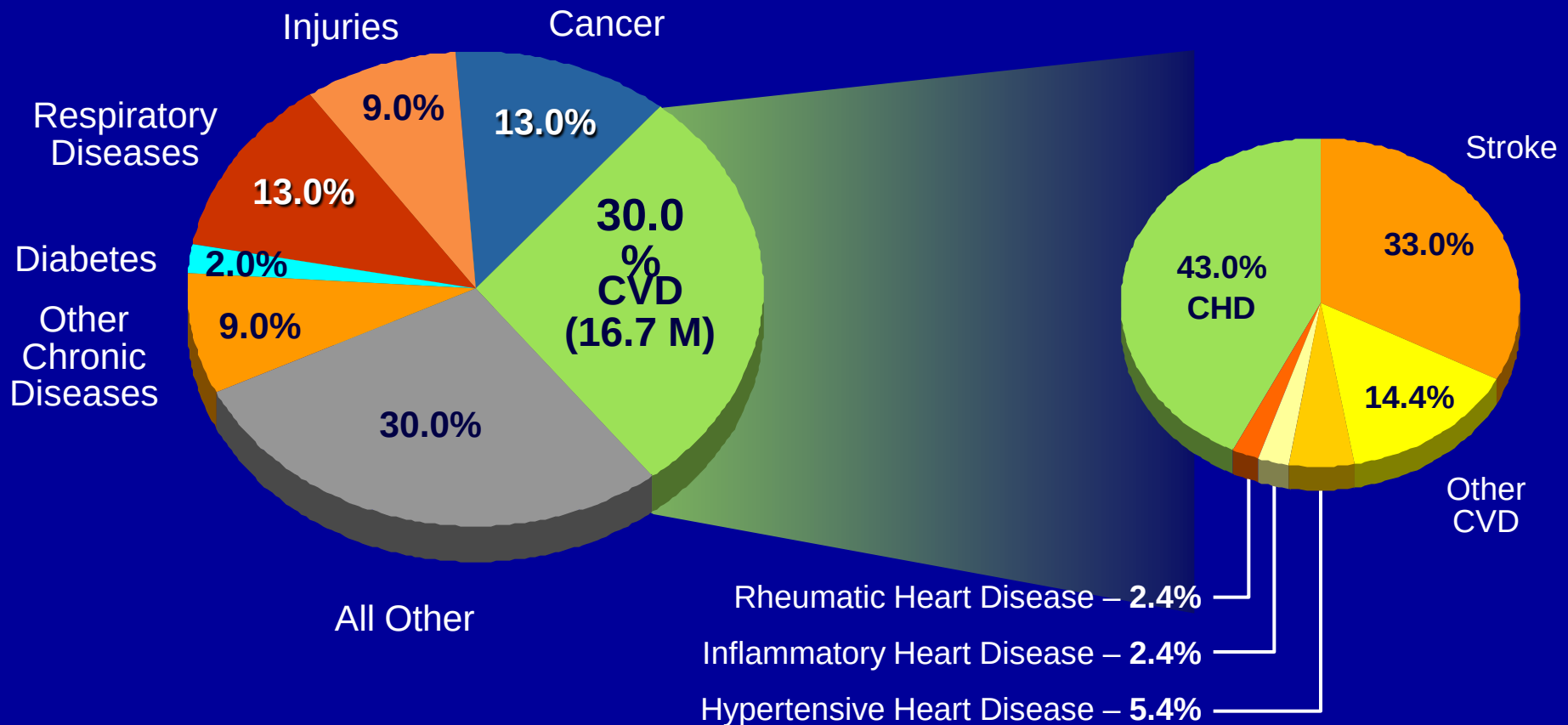
Αστέριος Καραγιάννης MD, FESH, FASA

Καθηγητής Παθολογίας ΑΠΘ

Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική

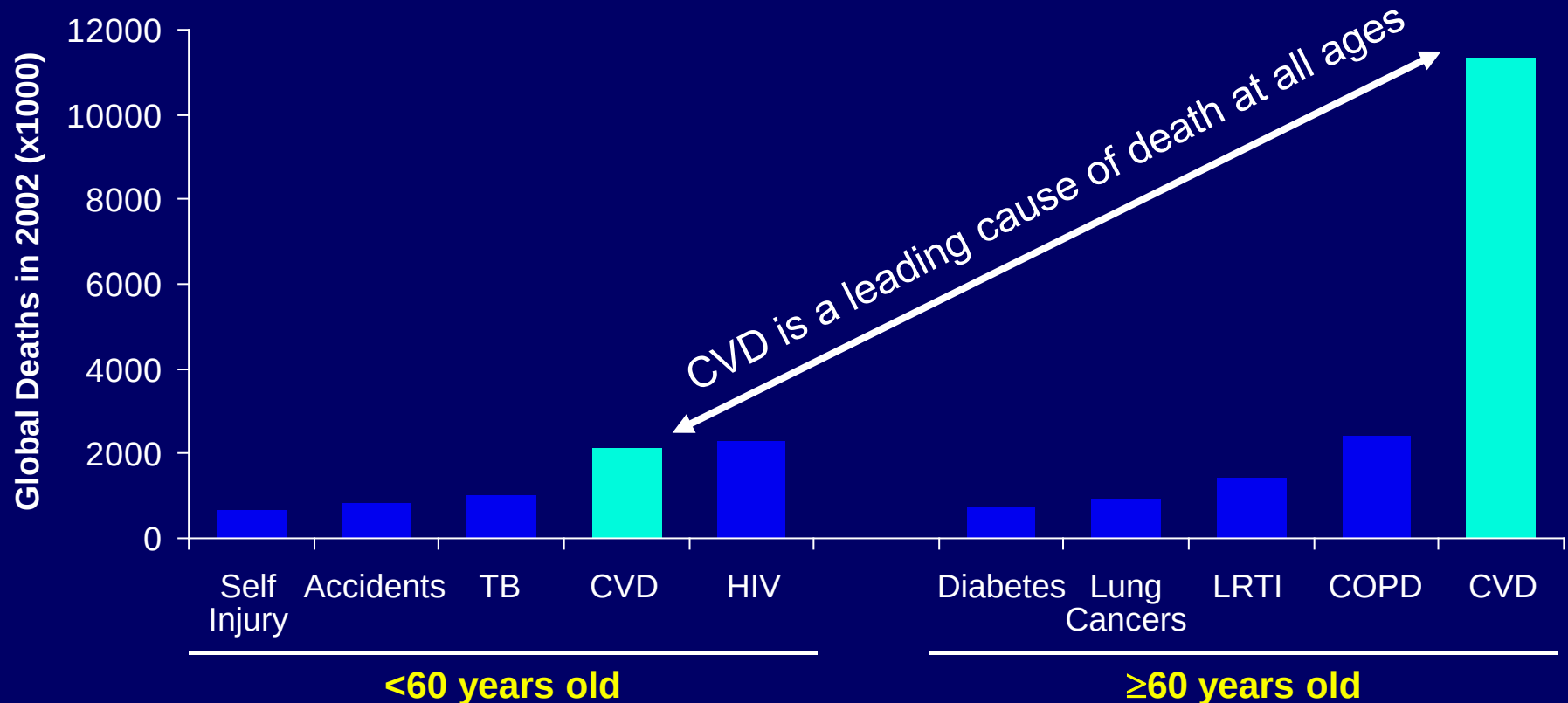
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο

Cardiovascular disease is the leading cause of death worldwide



CVD is the leading cause of death worldwide in people over 60 years

Top 5 causes of death by age category

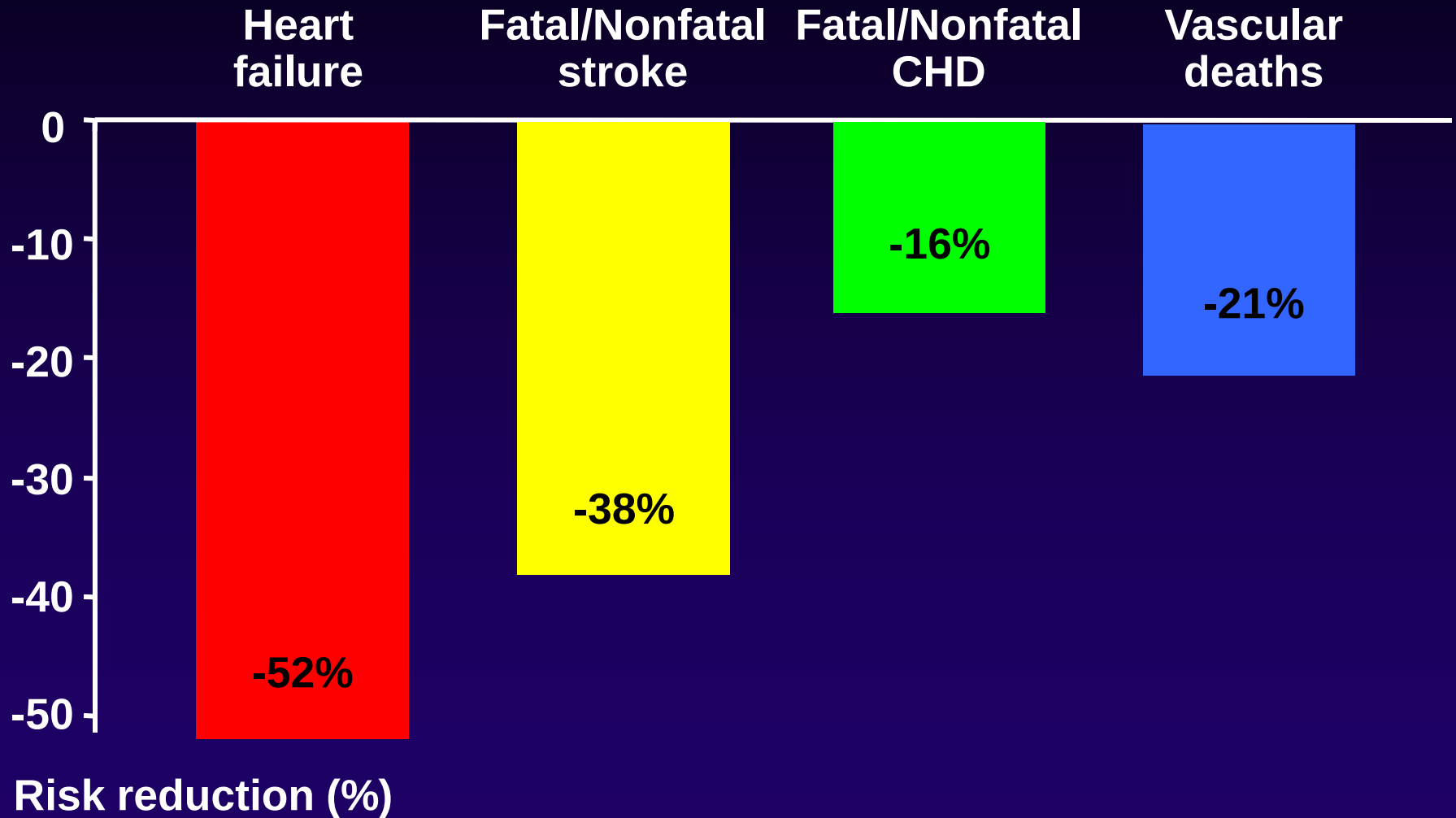


The increase in population of people over 60 years will result in increased incidence of CVD

Παράγοντες κινδύνου

1. Ηλικία
- 2. Αρτηριακή υπέρταση**
3. Σακχαρώδης διαβήτης
4. Δυσλιπιδαιμία
5. Παχυσαρκία
6. Μεταβολικό σύνδρομο
7. Κάπνισμα

Results of randomised trials of antihypertensive drug therapy



Στόχοι της θεραπείας

- Κύριος στόχος της θεραπείας είναι η μακροχρόνια, μεγαλύτερη δυνατή ελάττωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου.
- Απαιτείται ελάττωση της ΑΠ αυτής καθαυτής, αλλά και όλων των συνοδών, δυνητικά αναστρέψιμων παραγόντων κινδύνου.
- Η ΑΠ θα πρέπει να ελαττώνεται σε επίπεδα **$\leq 140/90$ mmHg** (ΣΑΠ/ΔΑΠ) και όσο το δυνατό χαμηλότερα αν είναι ανεκτά από τους υπερτασικούς ασθενείς.

Στόχοι της θεραπείας

- Τα επίπεδα-στόχος της ΑΠ θα πρέπει να είναι **$\leq 130/80$ mmHg** σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και σε ασθενείς υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου, όπως σε ασθενείς με:
 - Εγκεφαλικό επεισόδιο
 - Έμφραγμα του μυοκαρδίου
 - Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας
 - Πρωτεϊνουρία

Effects of Intensive Blood Pressure Control on Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes Mellitus: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Blood Pressure Trial

Published online March 14, 2010

Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes



ACCORD Study Design

- Randomized multi-center clinical trial
- BP question: does a therapeutic strategy targeting systolic blood pressure (SBP) <120 mmHg reduce CVD events compared to a strategy targeting SBP <140 mmHg in patients with type 2 diabetes at high risk for CVD events?

Systolic Pressures (mean $\pm$ 95% CI)

Mean # Meds

Intensive: 3.2

3.4

3.5

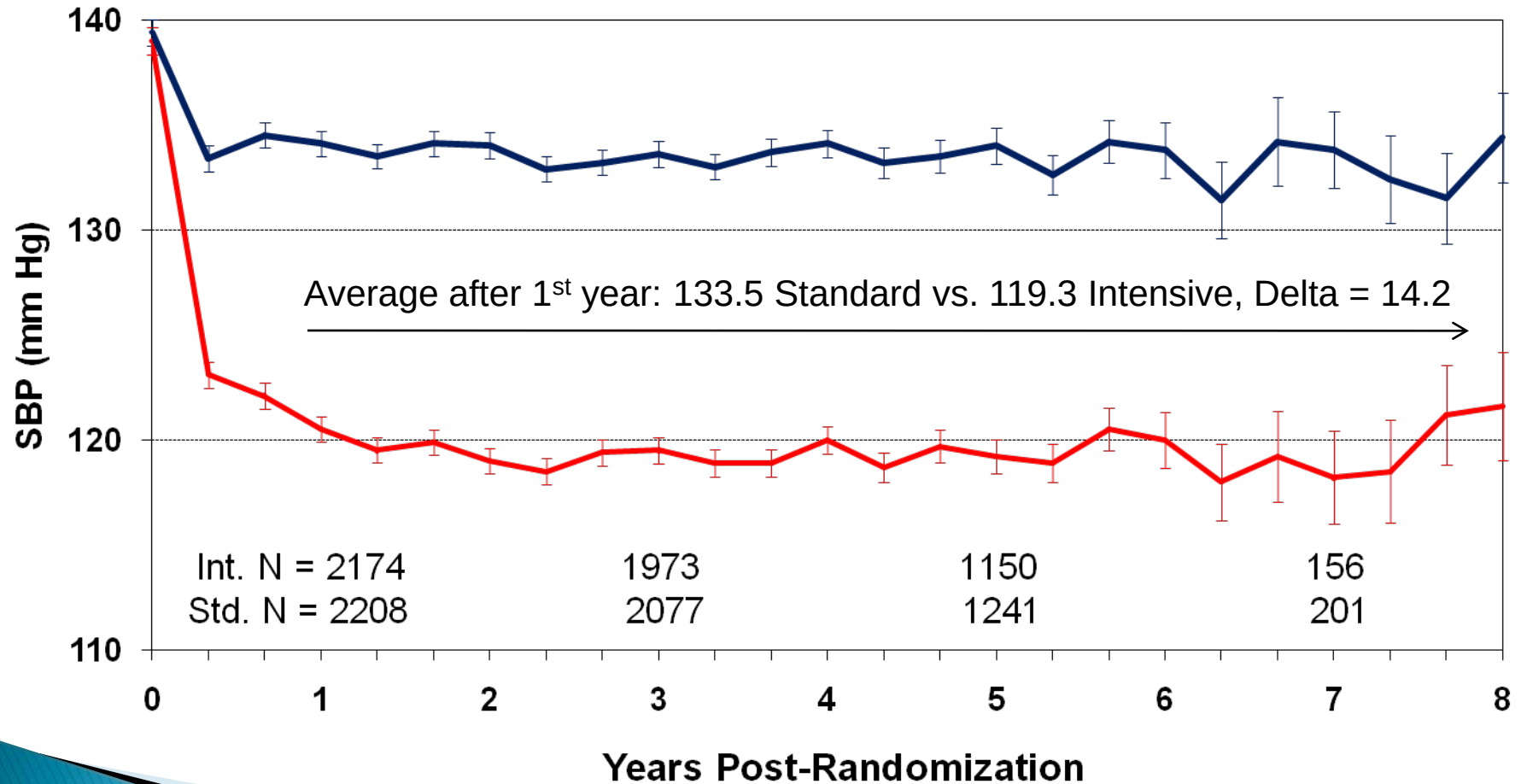
3.4

Standard: 1.9

2.1

2.2

2.3

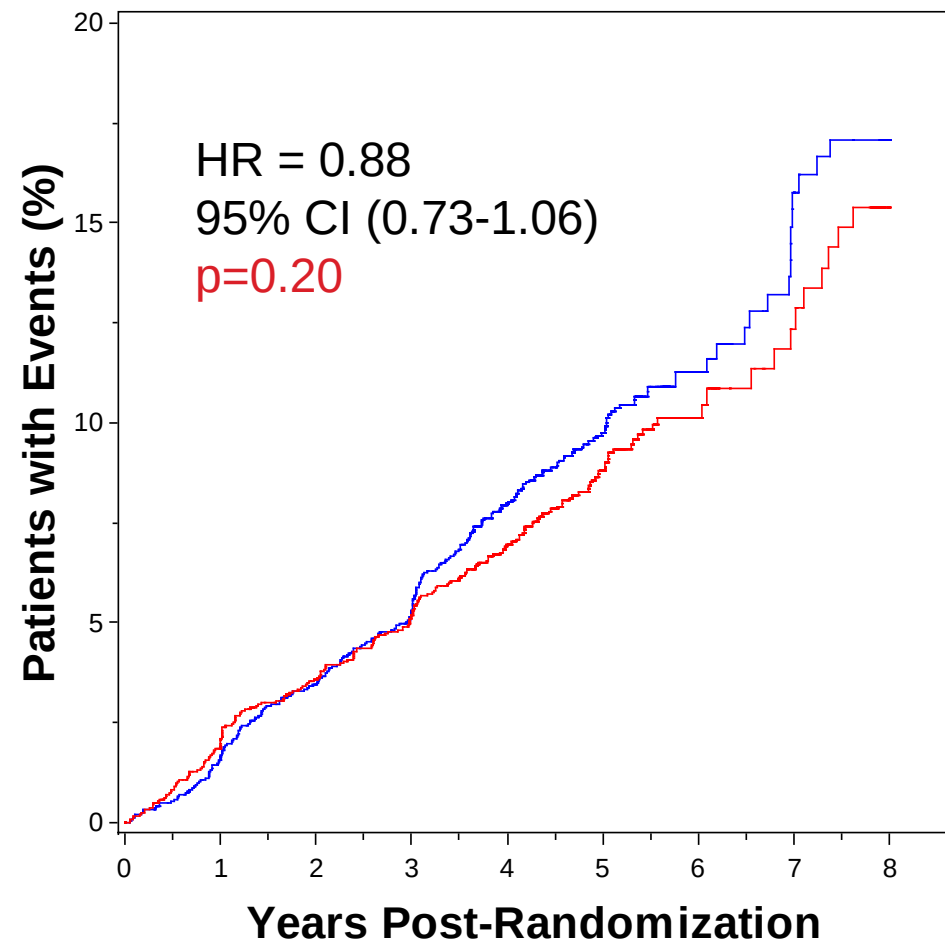


— Intensive

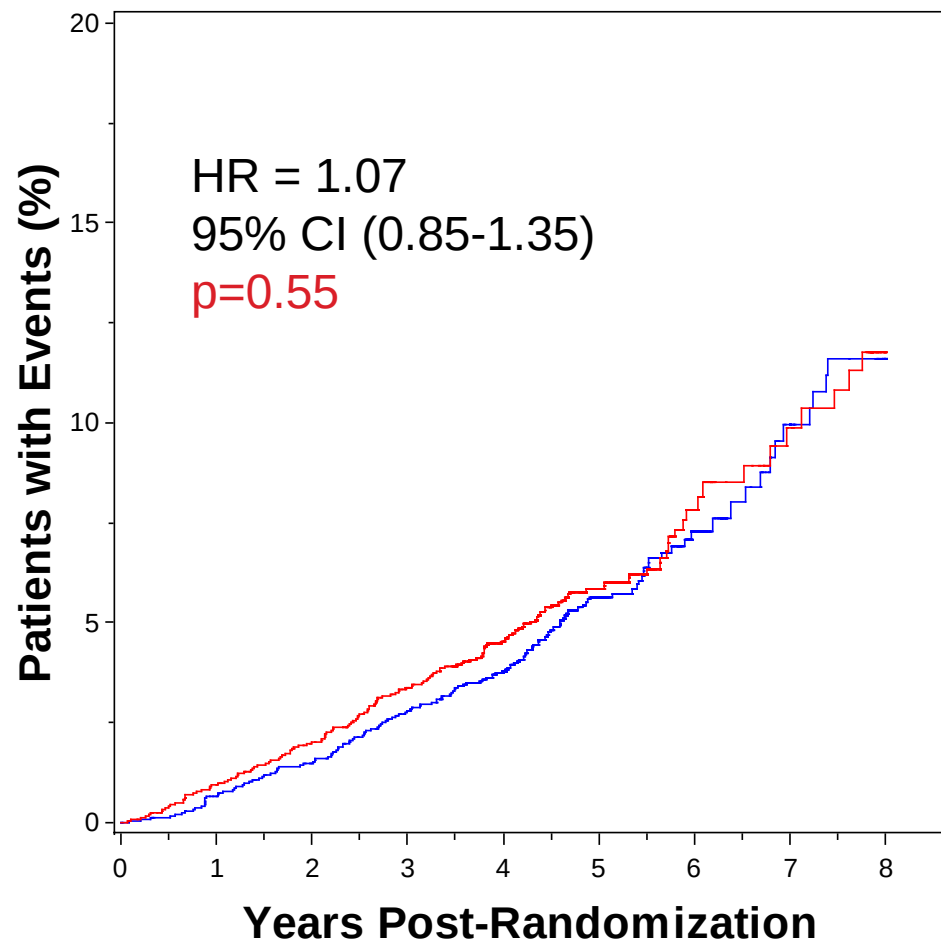
— Standard

Primary Outcome

Nonfatal MI, Nonfatal Stroke or CVD Death

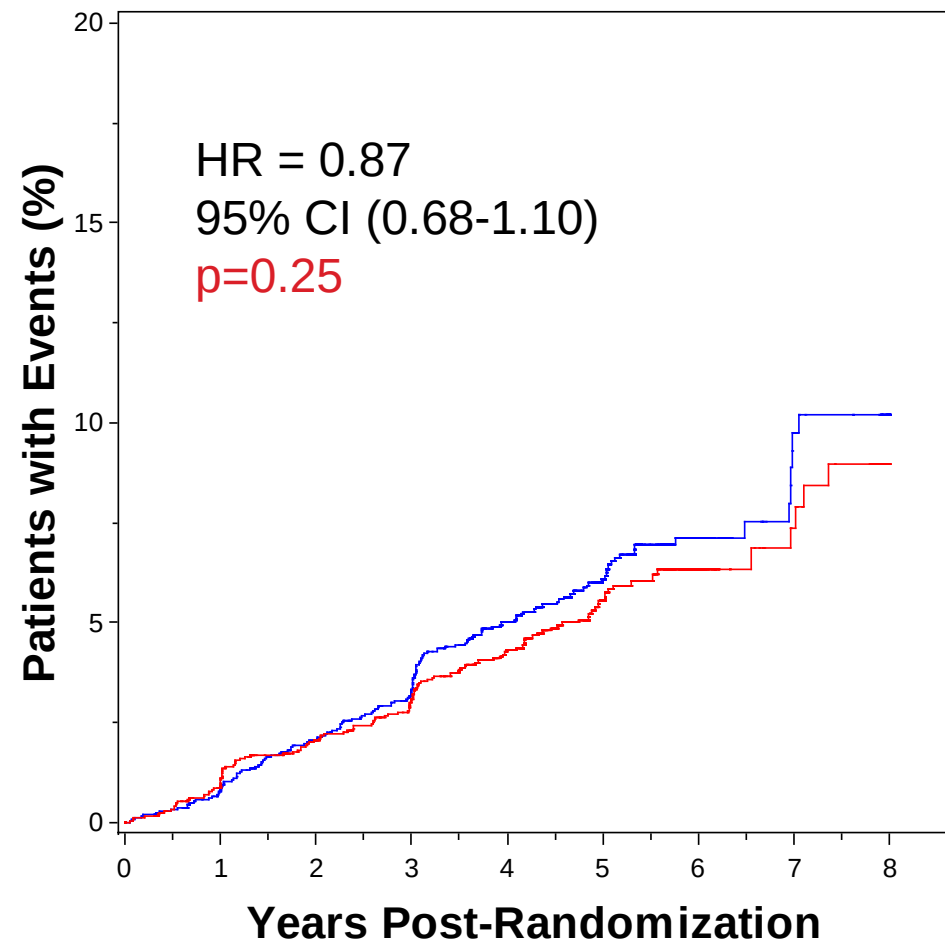


Total Mortality

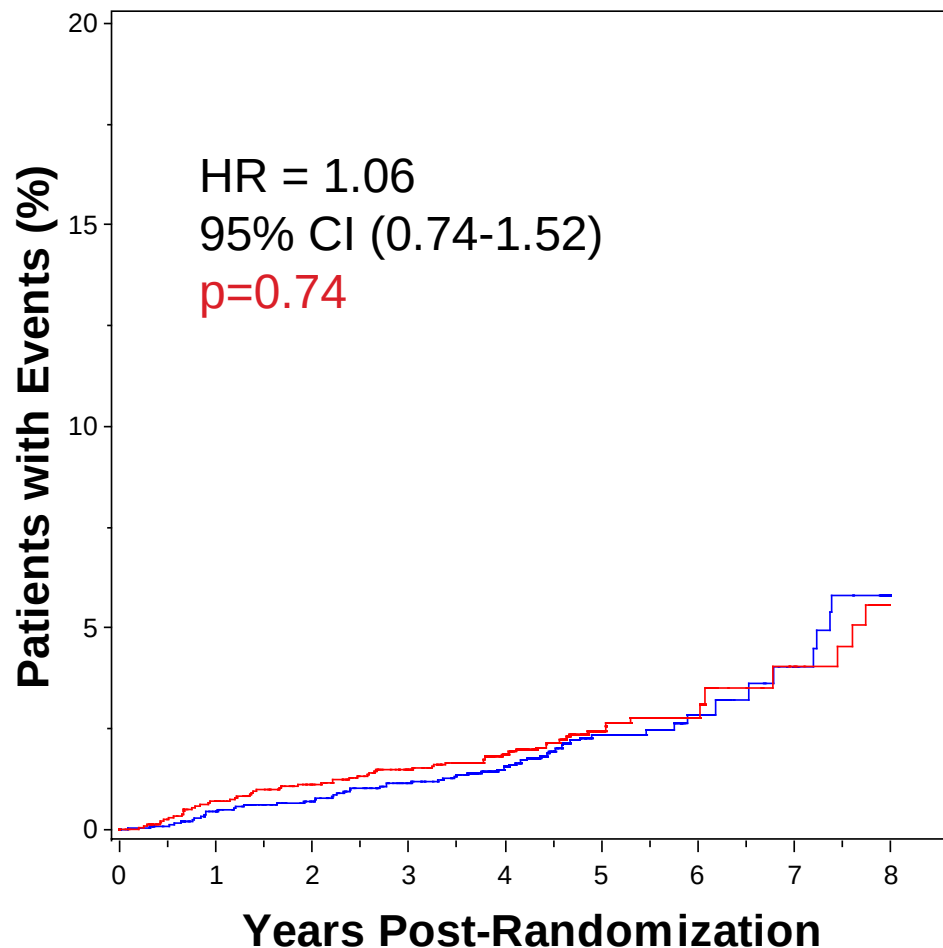


■ Intensive ■ Standard

Non Fatal MI

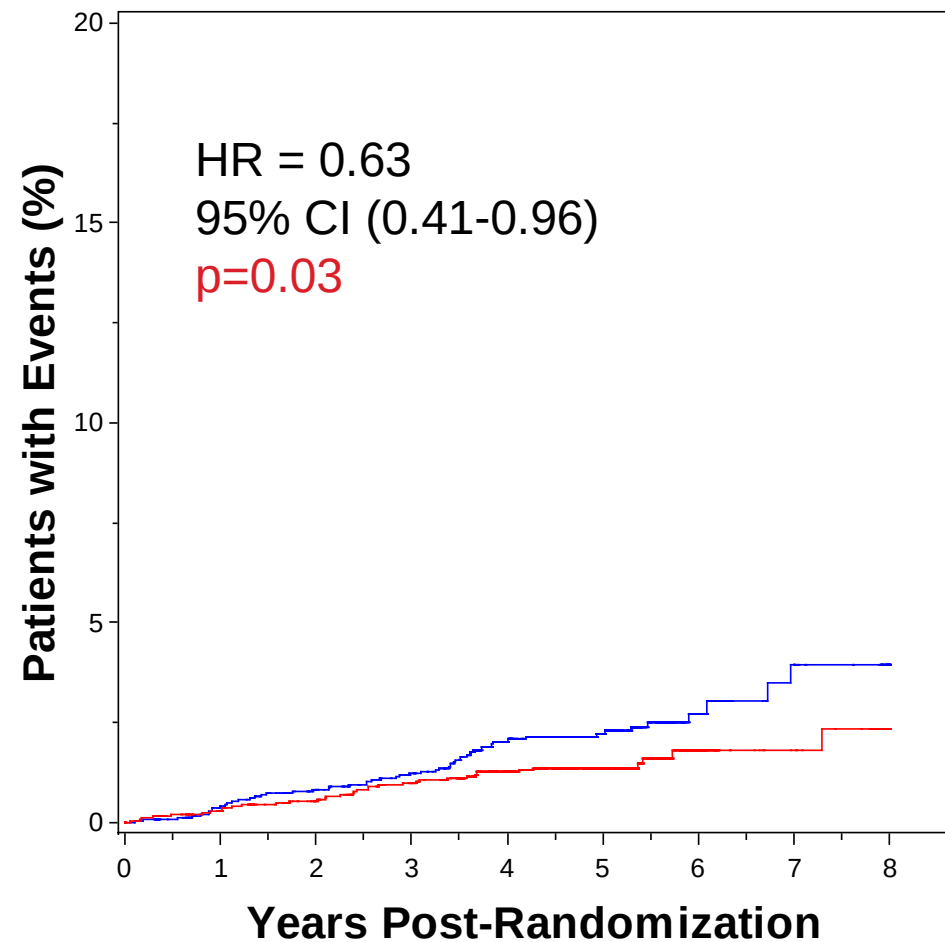


CVD Deaths

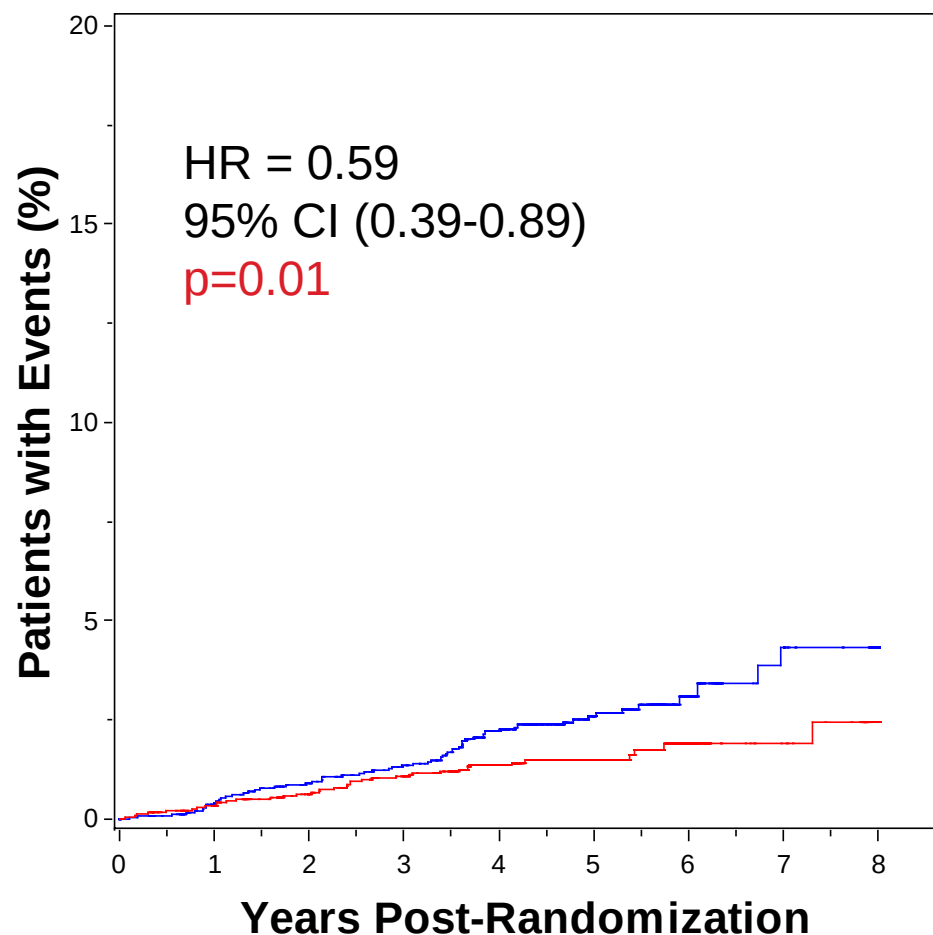


■ Intensive ■ Standard

Nonfatal Stroke



Total Stroke

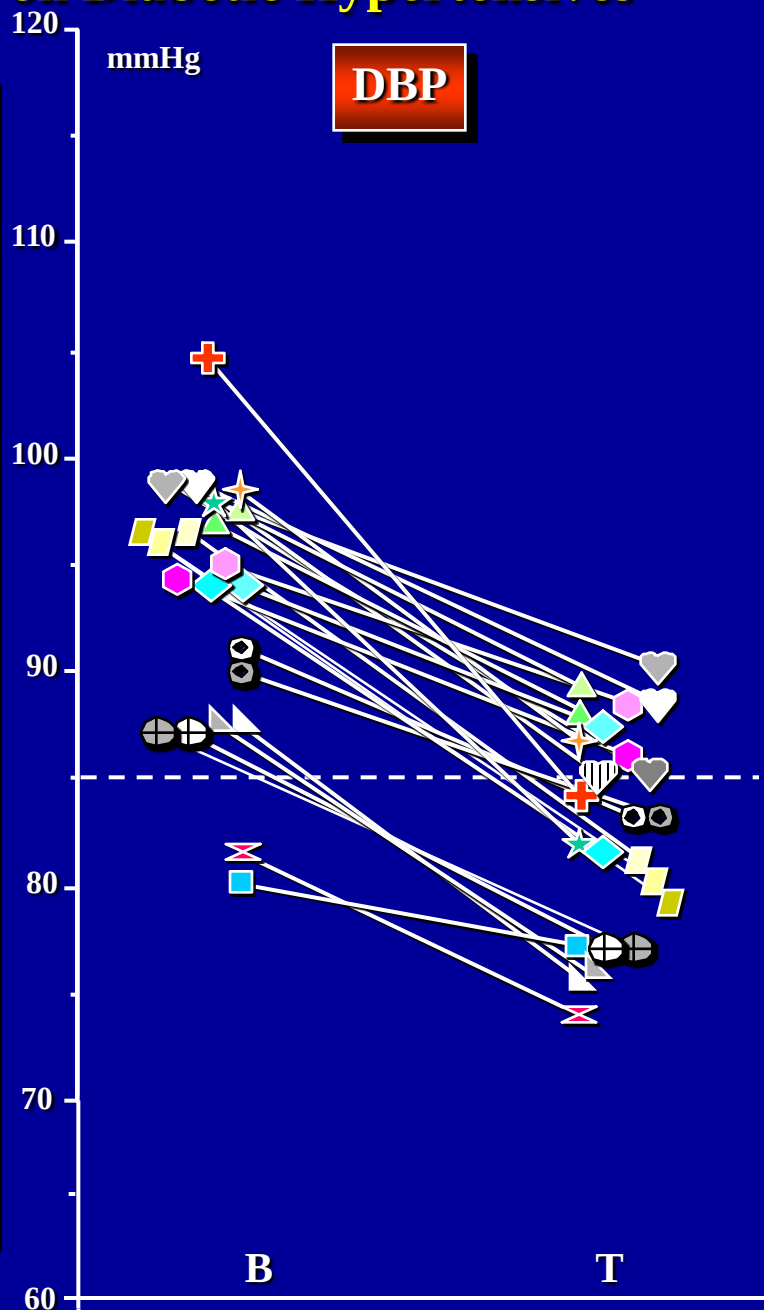
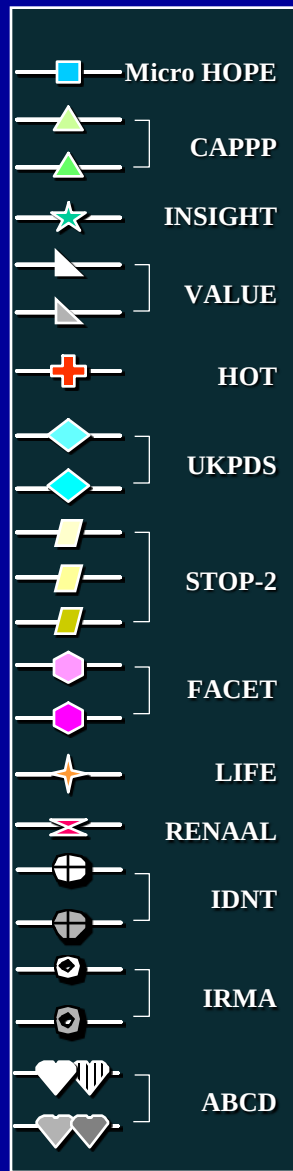
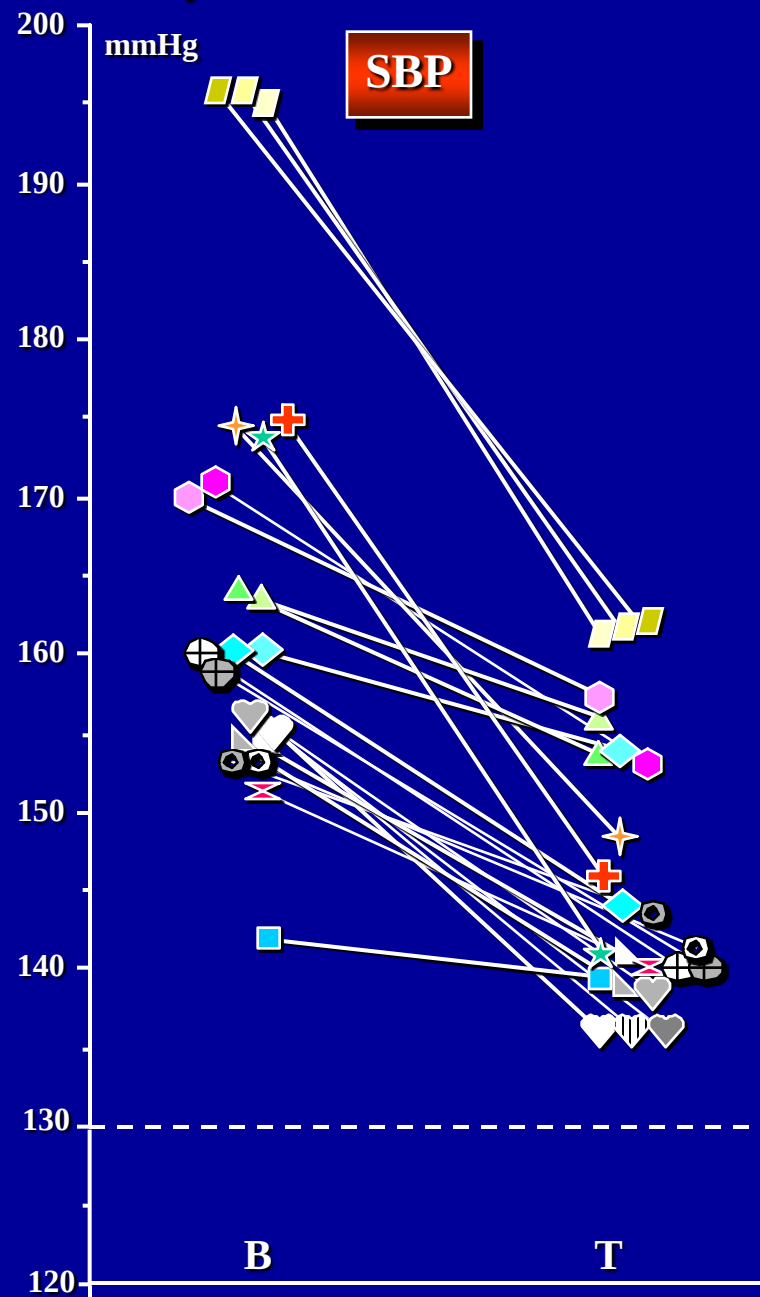


■ Intensive ■ Standard

Conclusions

- ▶ There is no conclusive evidence that the intensive BP control strategy (<120 mm Hg vs. <140 mm Hg) reduces the rate of a composite of major CVD events in patients with type 2 diabetes at increased cardiovascular risk.

Systolic vs Diastolic BP Control in Trials on Diabetic Hypertensives



Mancia G., Grassi G., J Hypertension 2002

Μονοθεραπεία

ή

συνδυασμένη θεραπεία;

Μονοθεραπεία έναντι συνδυασμένης θεραπείας

1. Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορούν να αποτελούν την αρχική θεραπεία για τους περισσότερους ασθενείς, είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό με φάρμακα άλλων κατηγοριών.
2. Οι περισσότεροι ασθενείς χρειάζονται 2 ή περισσότερα αντιυπερτασικά φάρμακα για να επιτευχθούν οι στόχοι.
3. Αν η ΑΠ είναι $>20/10\text{mmHg}$ από το στόχο, χορηγούνται 2 φάρμακα, το ένα από τα οποία είναι θειαζιδικό διουρητικό.

Μονοθεραπεία έναντι συνδυασμένης θεραπείας

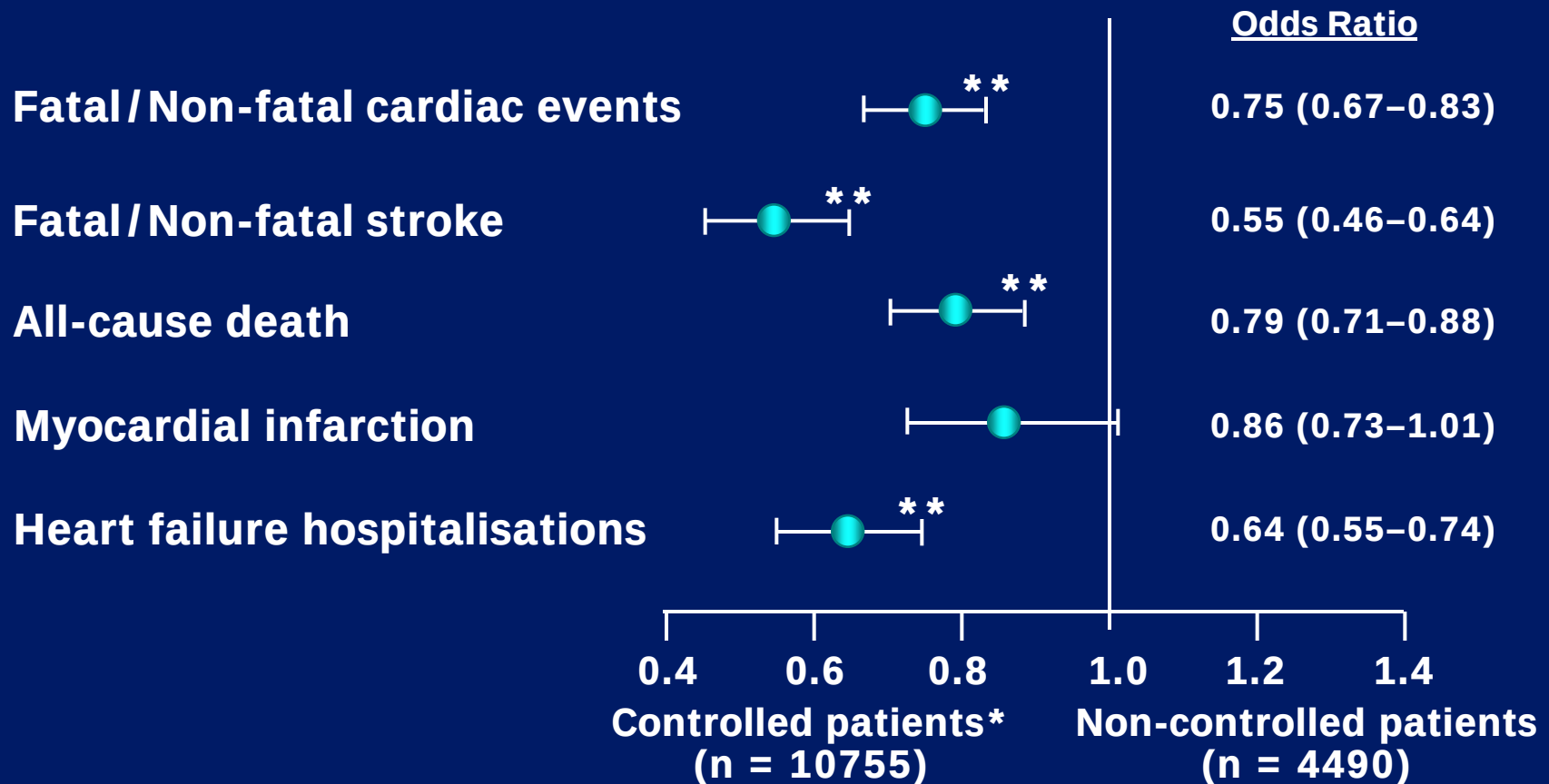
- Ανεξάρτητα από το φάρμακο που θα επιλεγεί, η μονοθεραπεία επιτυγχάνει τη ρύθμιση της ΑΠ σε περιορισμένο αριθμό ασθενών.
- Ο σταθερός συνδυασμός δύο φαρμάκων απλοποιεί το δοσολογικό σχήμα και ευνοεί τη συμμόρφωση του ασθενή.
- Σε πολλούς ασθενείς απαιτείται ο συνδυασμός τριών ή και περισσότερων φαρμάκων.

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.

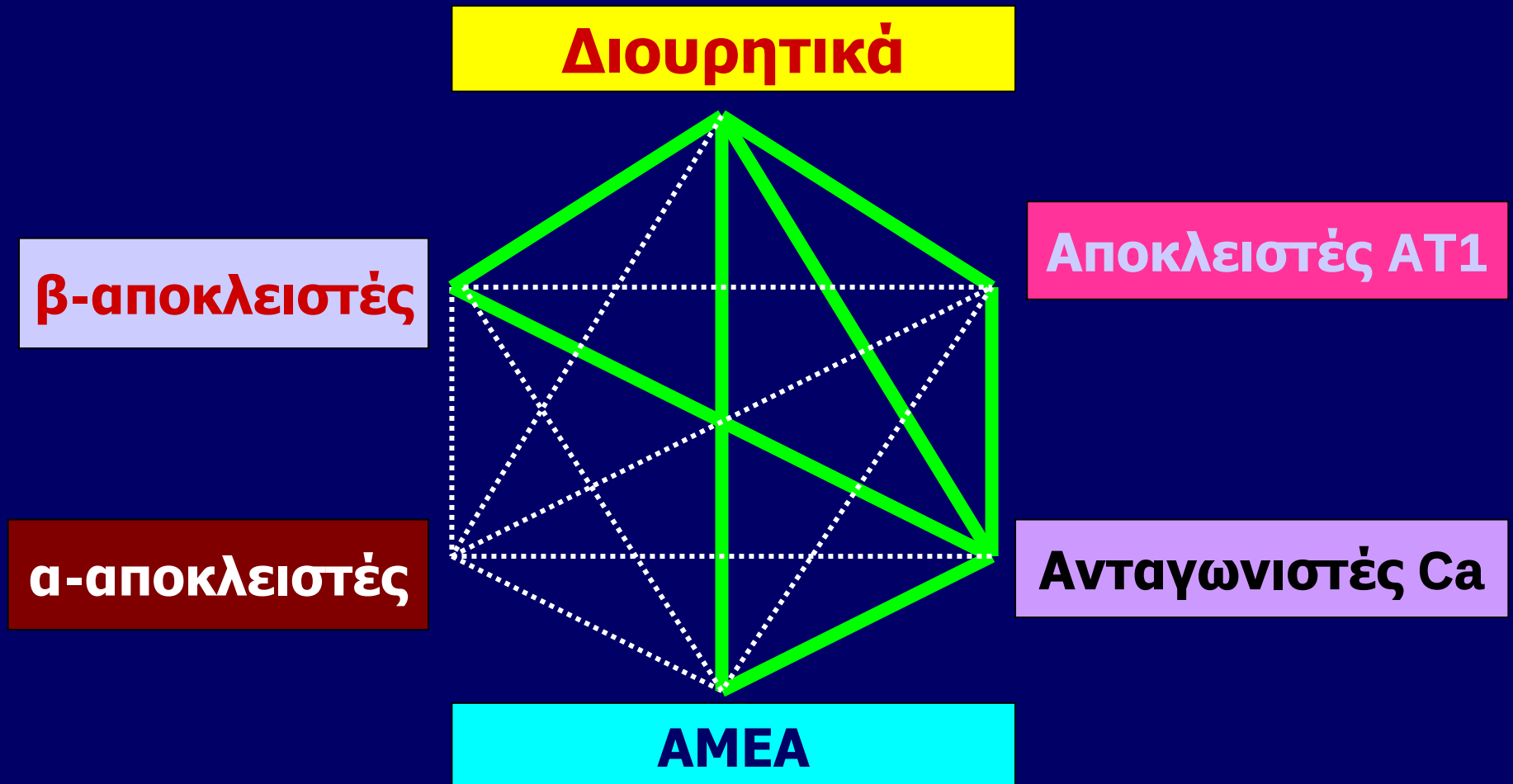
** $P < 0.01$.

Hazard Ratio 95% CI

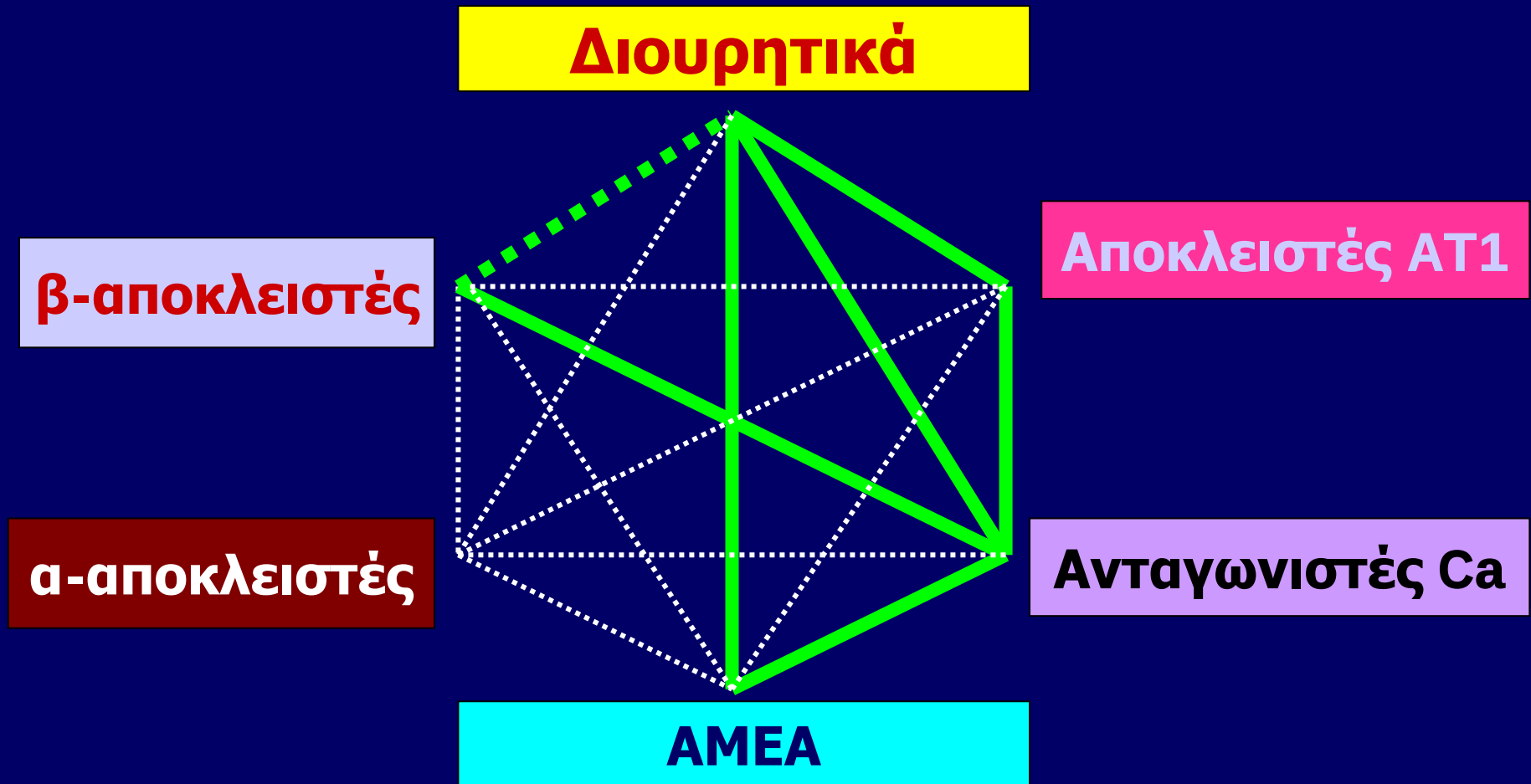
Επιλογή αντιυπερτασικού φαρμάκου

- 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)



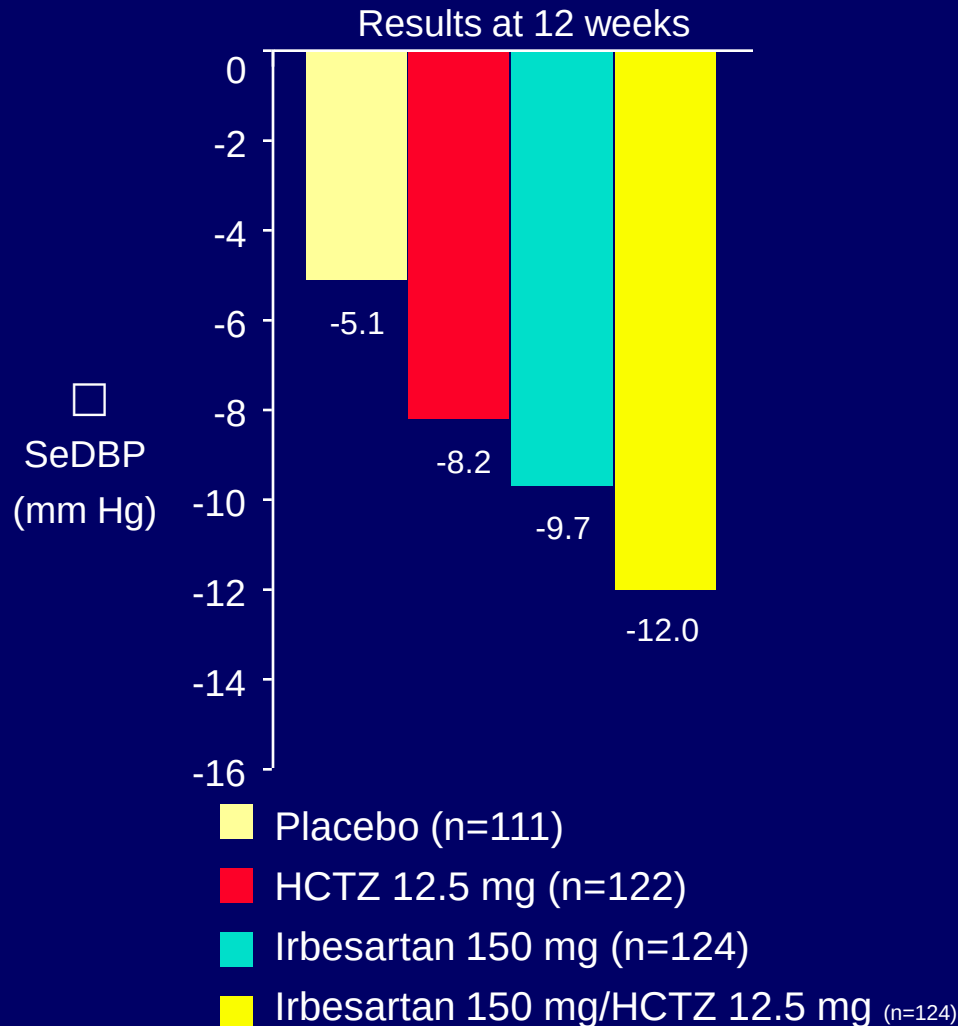
ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (ESH/ESC 2007, 2009)



Choice of combinations

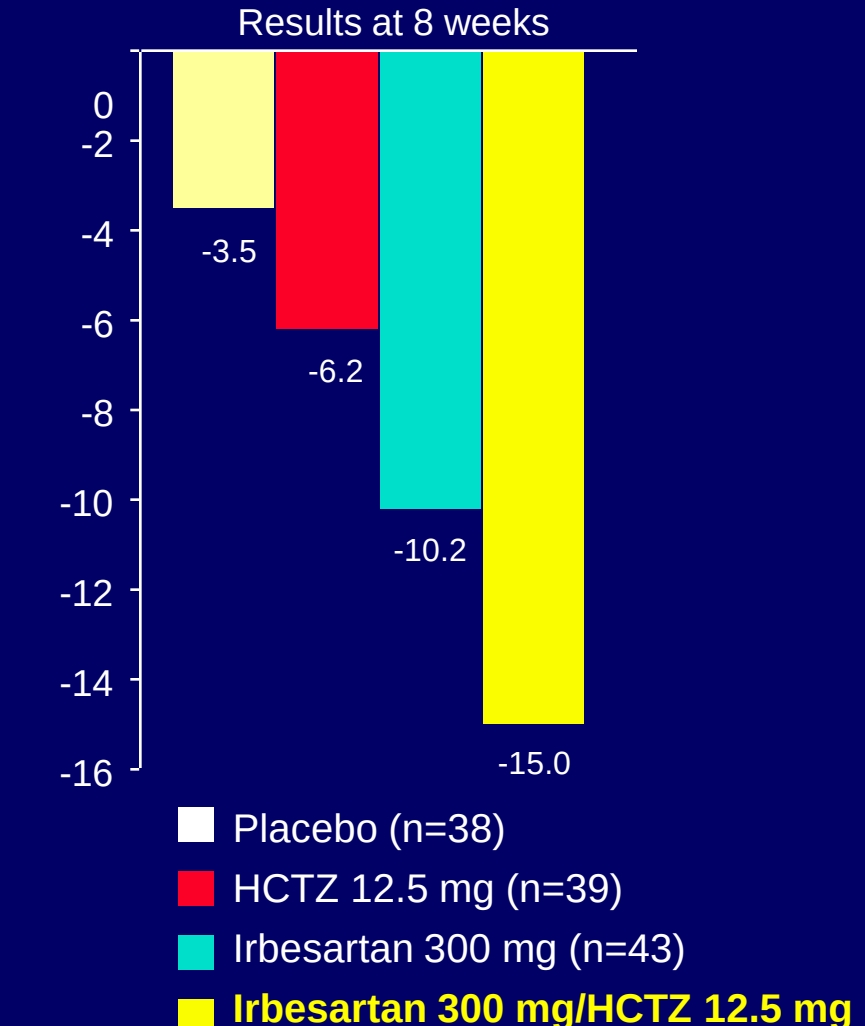
- Several drug combinations are suitable for clinical use.
- Trial evidence of outcome reduction has been obtained particularly for the combination of:
 - Diuretic + ACEI
 - Diuretic + ARB
 - Diuretic + CA
 - ACEI + CA

Dose response with irbesartan/HCTZ combination therapy and components



Study duration = 12 weeks

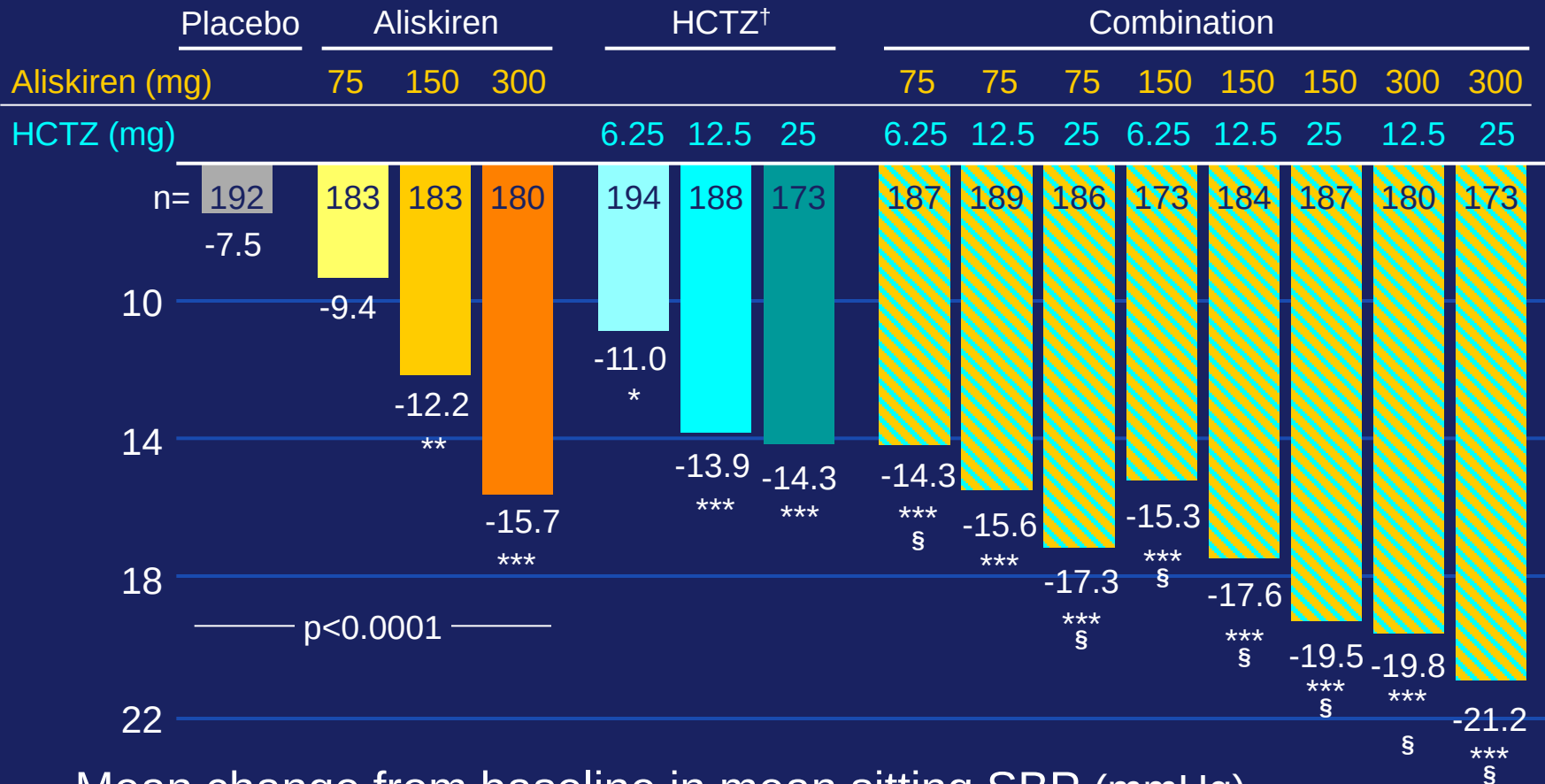
Weber M et al. *J Hypertens.* 1998;16(suppl 2):S129.



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

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

Ο σταθερός συνδυασμός περινδοπρίλης-ινδαπαμίδης

Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6.105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack (PROGRESS)

Τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη, σε 6.105 ασθενείς, με ή χωρίς υπέρταση, και με προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή ΤΙΑ.

Σκοπός: σύγκριση της περινδοπρίλης ή του συνδυασμού περινδοπρίλης και ινδαπαμίδης με εικονικό φάρμακο.

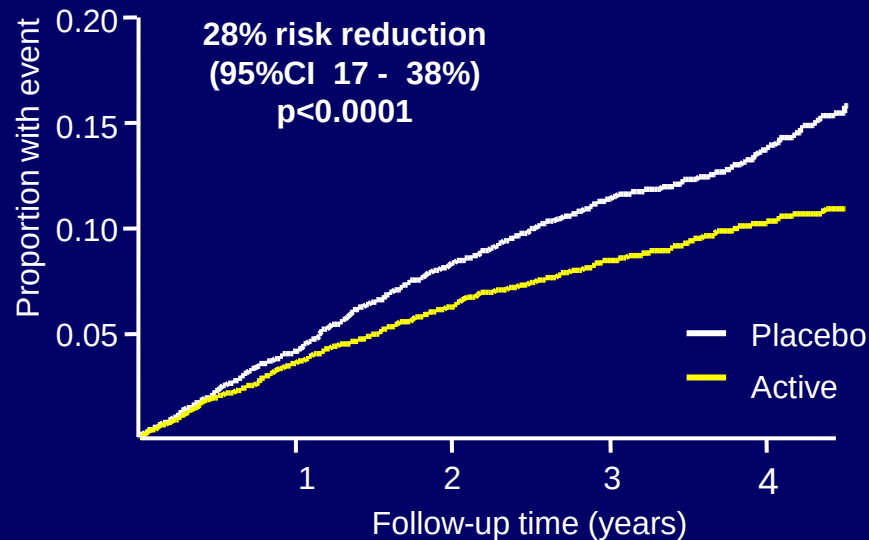
Πρωτεύων στόχος: θανατηφόρο ή μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο.

Lancet 2001; 358: 1033-1041

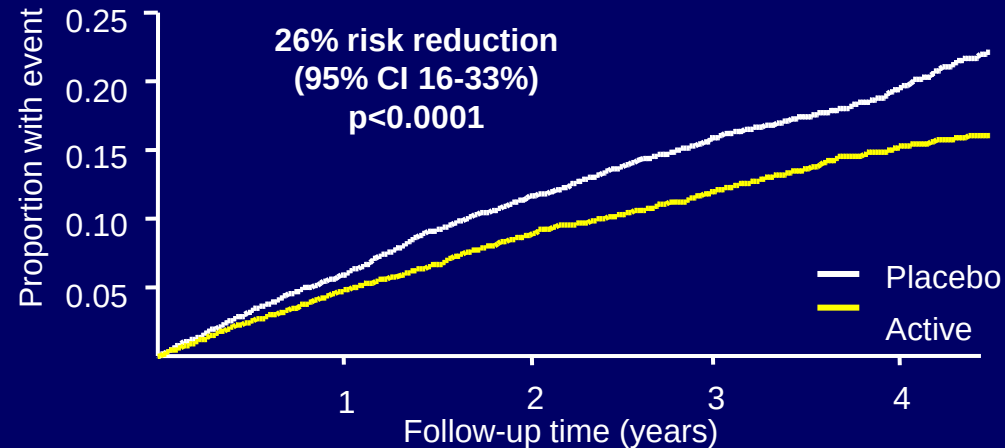
PROGRESS

Major outcomes

Stroke



Major Vascular Events

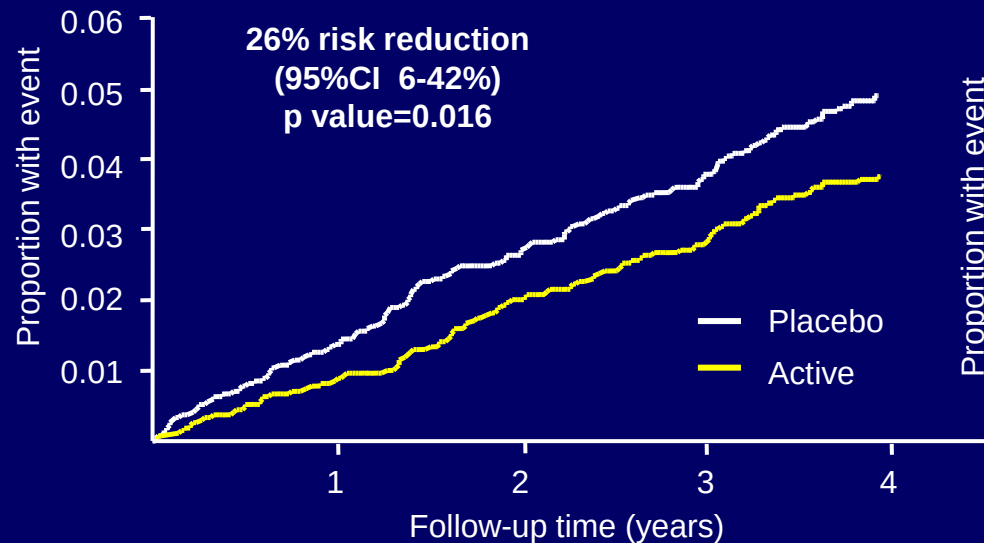


Δ BP 9/4mmHg

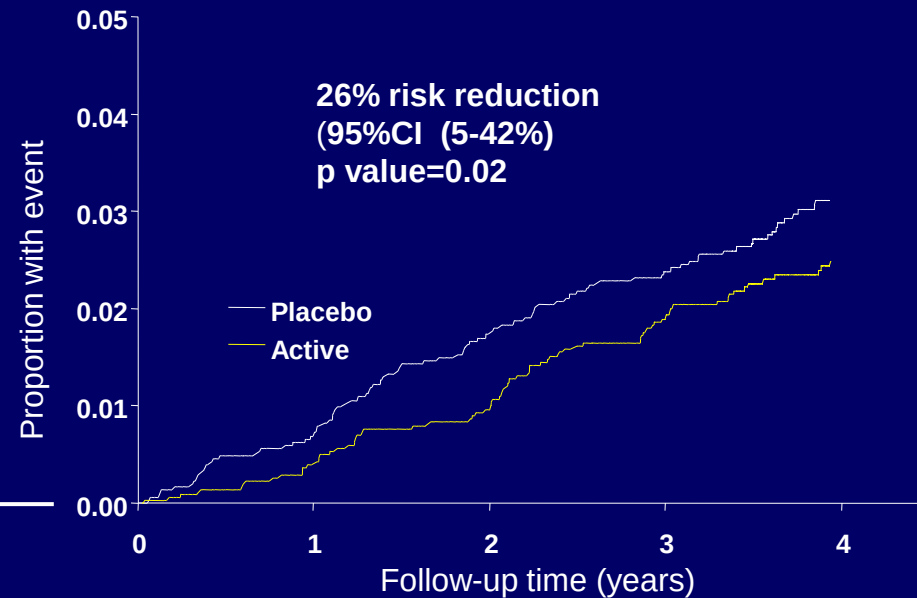
PROGRESS

Major outcomes

Major Coronary Events

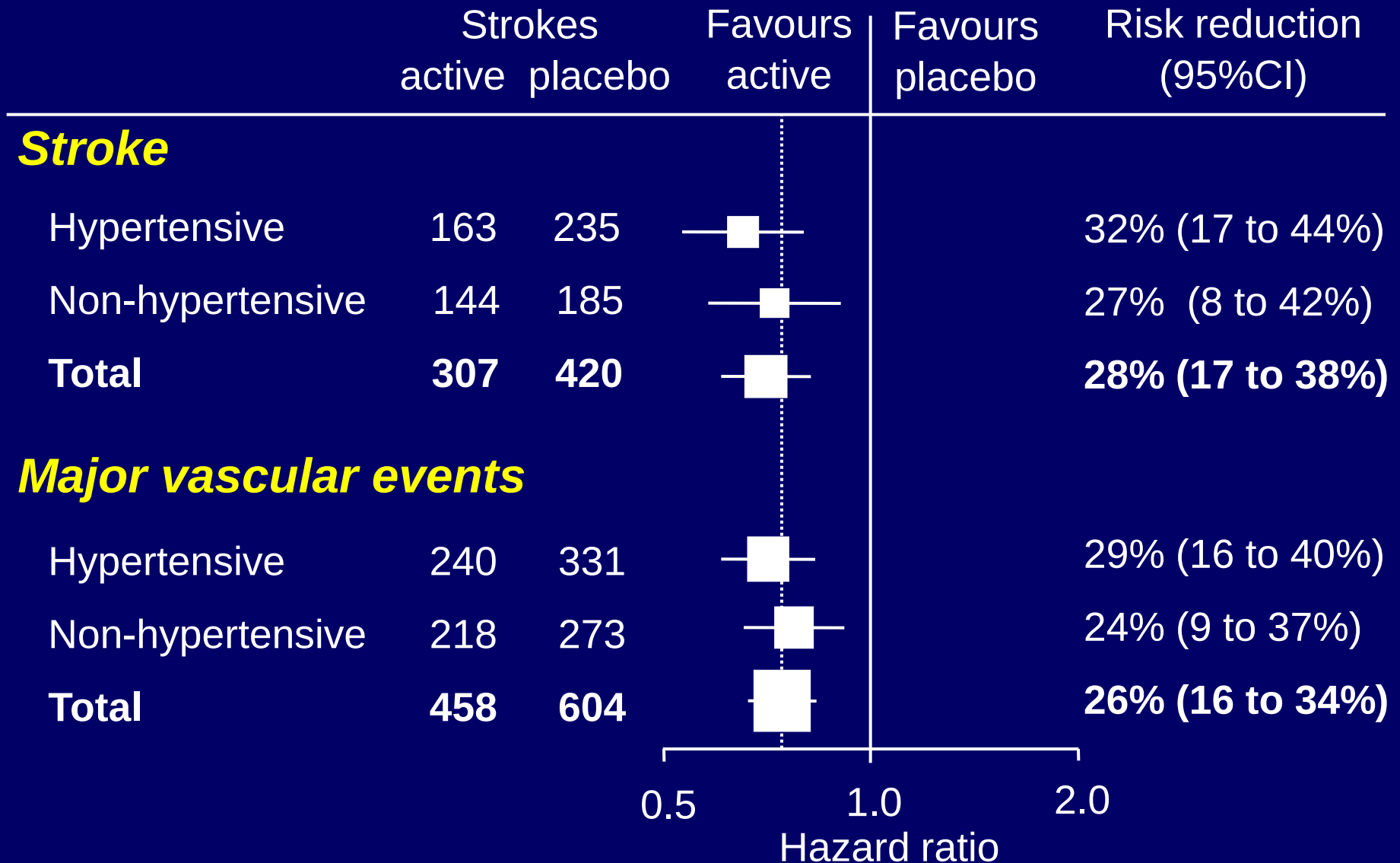


Heart Failure

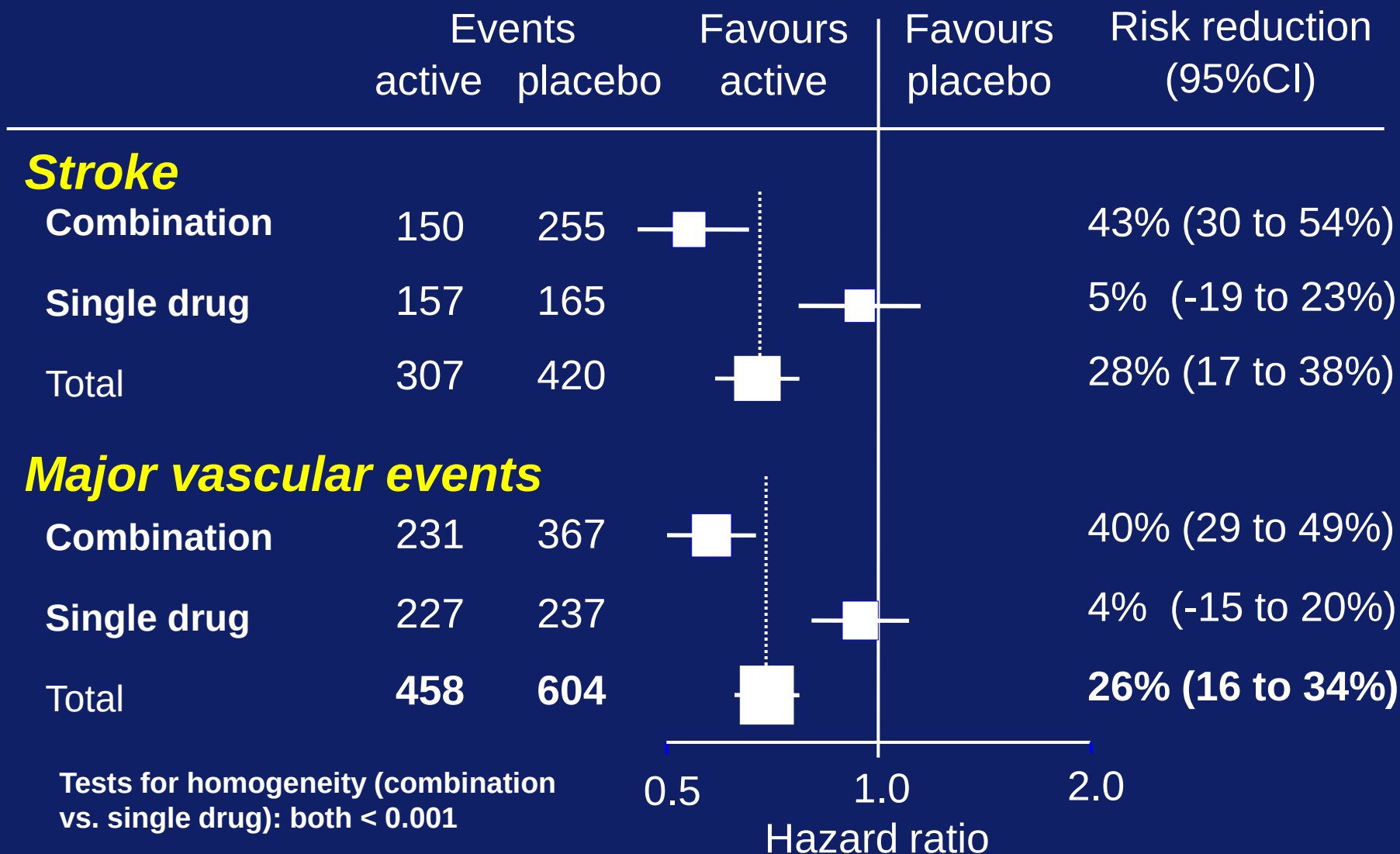


Δ BP 9/4mmHg

Hypertensive and non-hypertensive patient subgroups



Combination therapy (12/5 mmHg) & single drug therapy (5/3 mmHg)



Implications

Treatment with the combination of perindopril and indapamide should be considered *routinely* for patients with stroke or TIA, irrespective of:

- Stroke type (ischaemic/haemorrhagic)
- Initial BP (hypertensive/non-hypertensive)
- Other drugs and treatments

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

**N. Beckett, R. Peters, A. Fletcher, C. Bulpitt
on behalf of the HYVET committees and
investigators**



The Trial:

International, multi-centre, randomised double-blind placebo controlled

Inclusion Criteria:

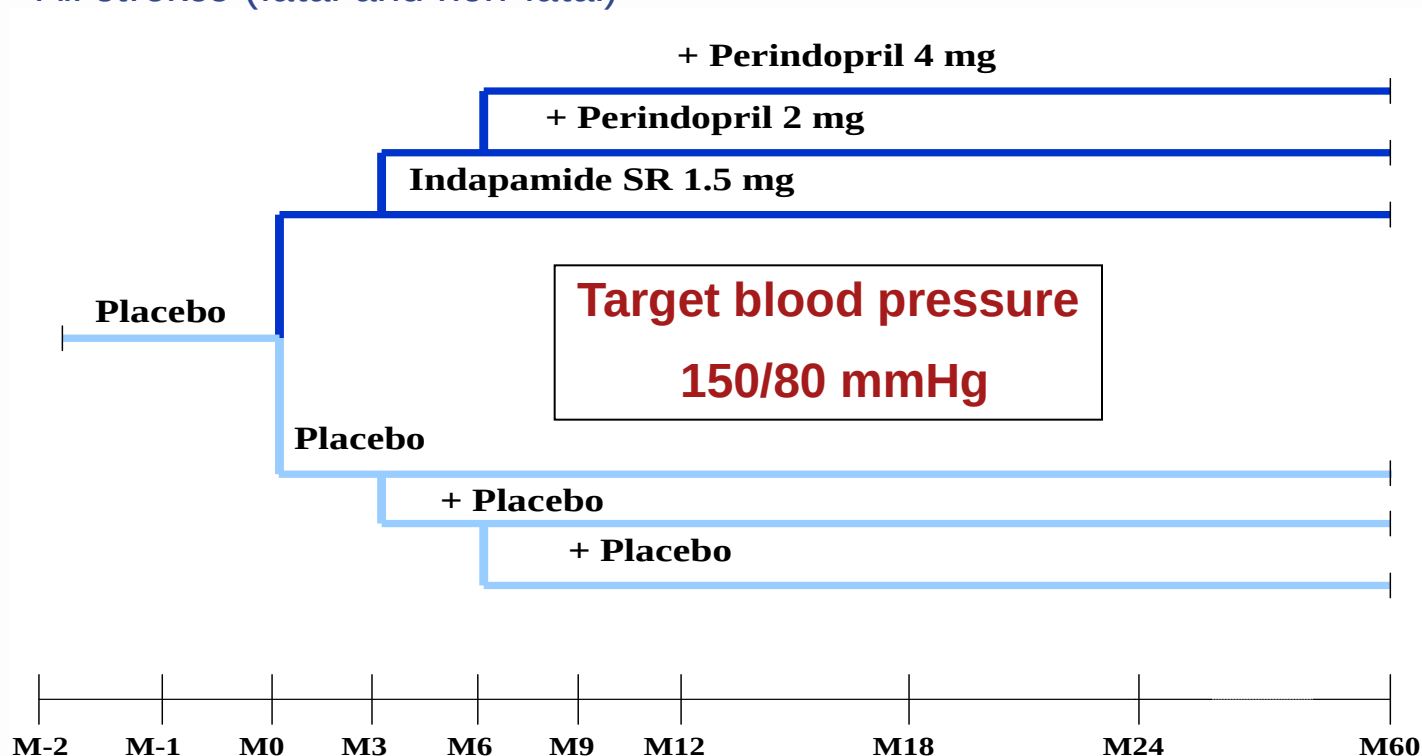
Aged 80 or more,
Systolic BP; 160 -199mmHg
+ diastolic BP; <110 mmHg,
Informed consent

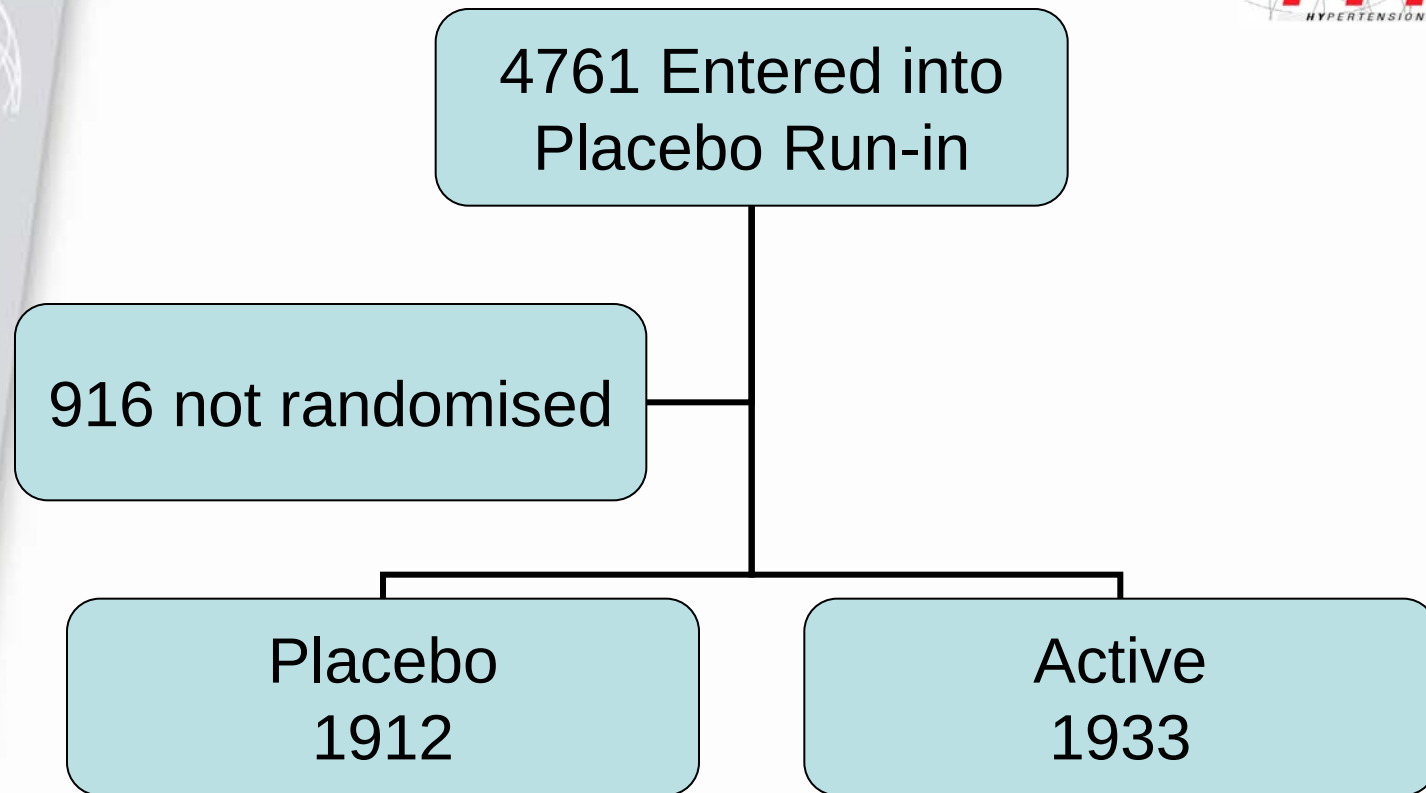
Exclusion Criteria:

Standing SBP < 140mmHg
Stroke in last 6 months
Dementia
Need daily nursing care

Primary Endpoint:

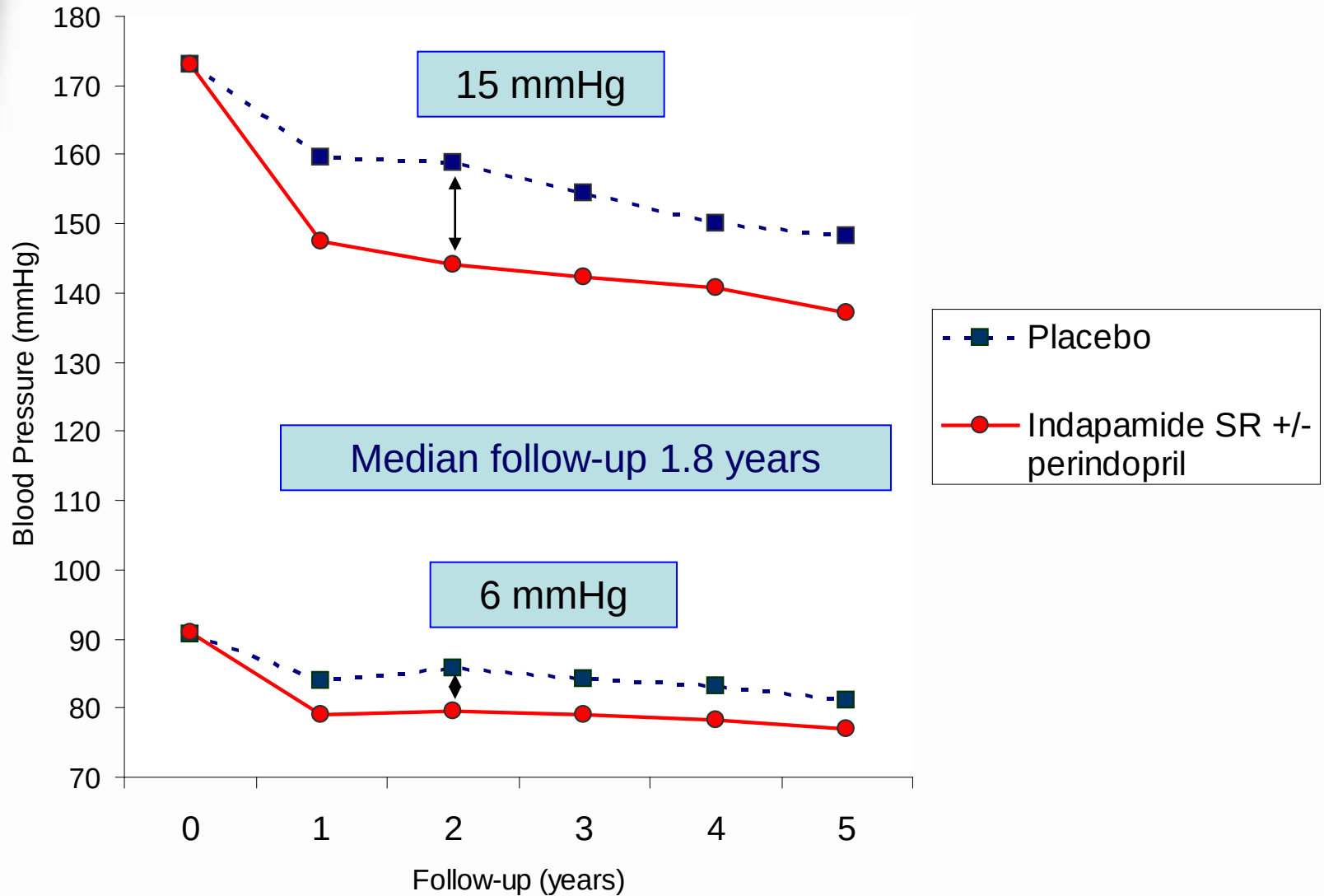
All strokes (fatal and non-fatal)





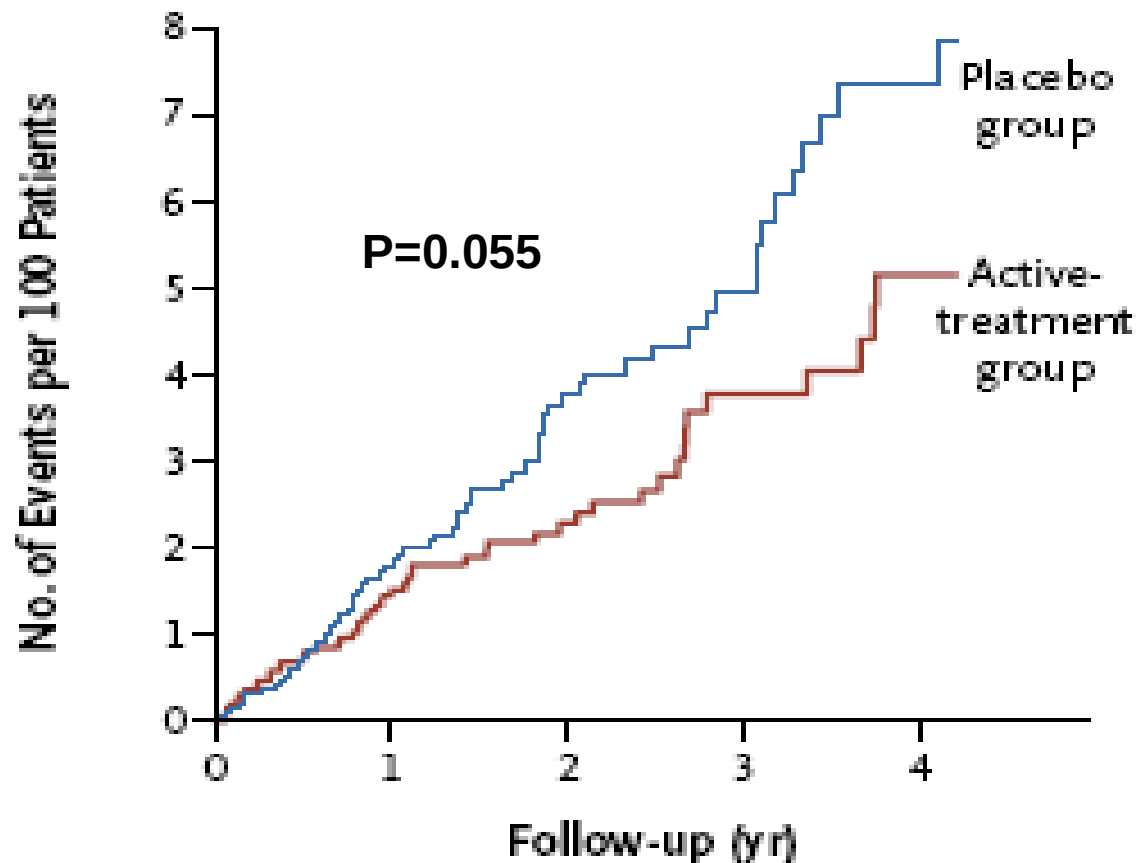
- 3845 randomised; Western Europe (86) Eastern Europe (2144), China (1526), Australasia (19), Tunisia (70)
- At end of trial; 1882 still in double blind, 17 vital status not known, 220 in open follow-up

Blood pressure separation





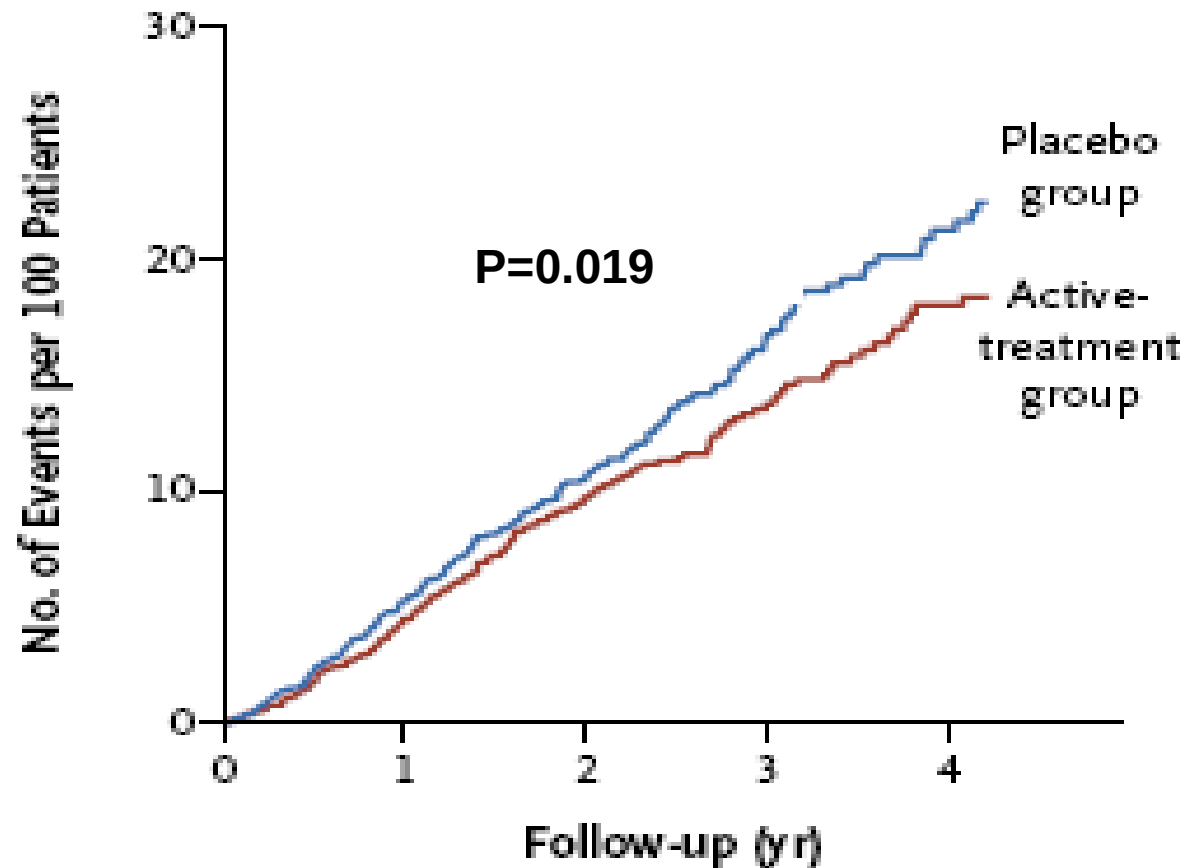
All stroke (30 % reduction)



No. at Risk					
Placebo group	1912	1484	807	374	194
Active-treatment group	1933	1557	873	417	229



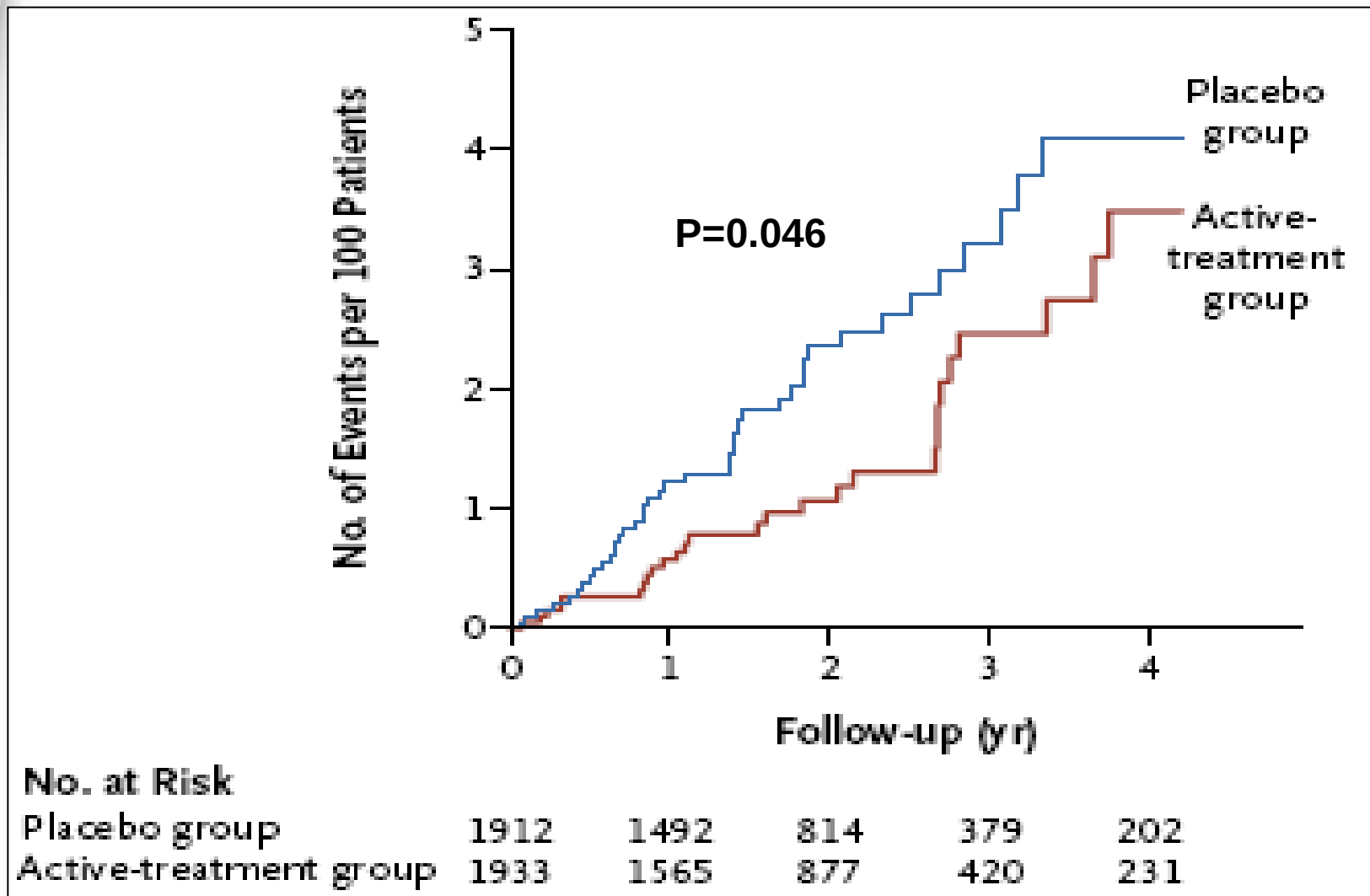
Total Mortality (21% reduction)



No. at Risk					
Placebo group	1912	1492	814	379	202
Active-treatment group	1933	1565	877	420	231

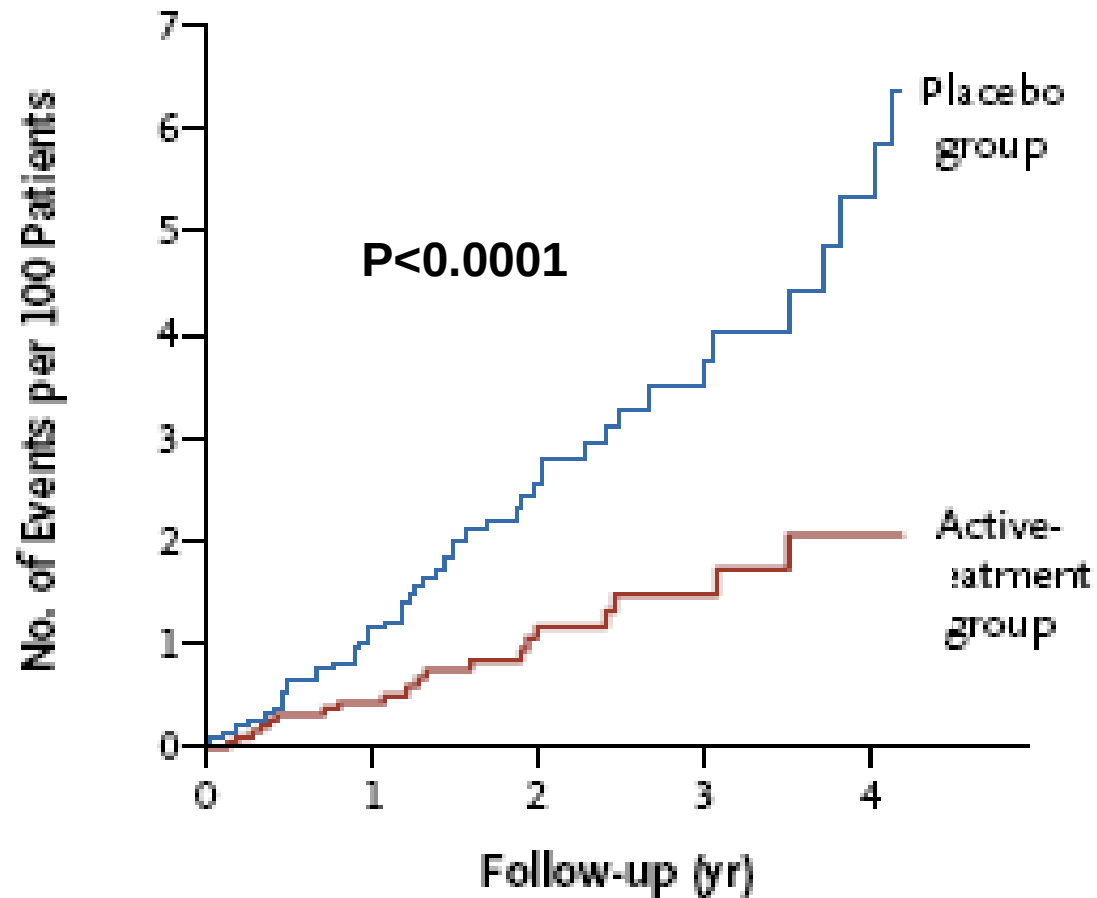


Fatal Stroke (39 % reduction)





Heart Failure (64% reduction)



No. at Risk

Placebo group	1912	1480	794	367	188
Active-treatment group	1933	1559	872	416	228

Μελέτη ADVANCE

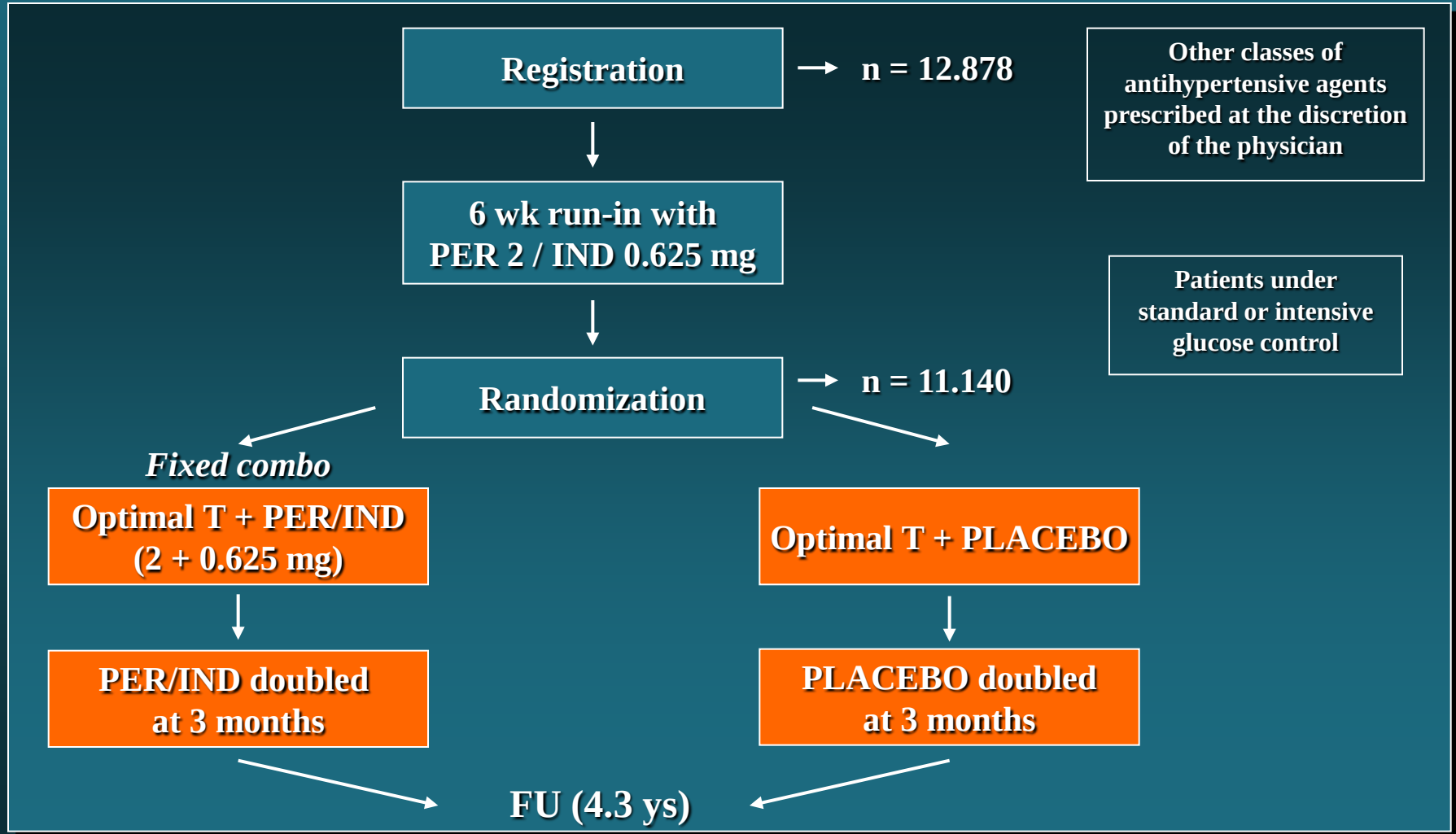
Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macro- and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus.

Lancet 2007; 370: 829-40

- Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, που λαμβάνουν κάθε ενδεδειγμένη προληπτική αγωγή, η προσθήκη έτοιμου συνδυασμού **περινδοπρίλης /ινδαπαμίδης (2mg+0.625mg)** θα μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης:
 - **Μείζονος μακροαγγειακής νόσου**, συμπεριλαμβανομένης της στεφανιαίας νόσου, της αγγειοεγκεφαλικής νόσου ή του θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο.
 - **Μείζονος μικροαγγειακής νόσου**, συμπεριλαμβανομένης νέας νεφροπάθειας ή επιδείνωση της ήδη υπάρχουσας ή της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας.

- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2
- Ηλικία ≥ 55 έτη
- Υπερτασικοί ή νορμοτασικοί
- Πρόσθετοι κίνδυνοι για αγγειακό σύμβαμα
 - Ηλικία ≥ 65 έτη
 - Ιστορικό μείζονος μακροαγγειακής νόσου
 - Ιστορικό μείζονος μικροαγγειακής νόσου
 - Πρώτη διάγνωση του διαβήτη > 10 χρόνια πριν την ένταξη
 - Άλλος μείζων παράγοντας κινδύνου

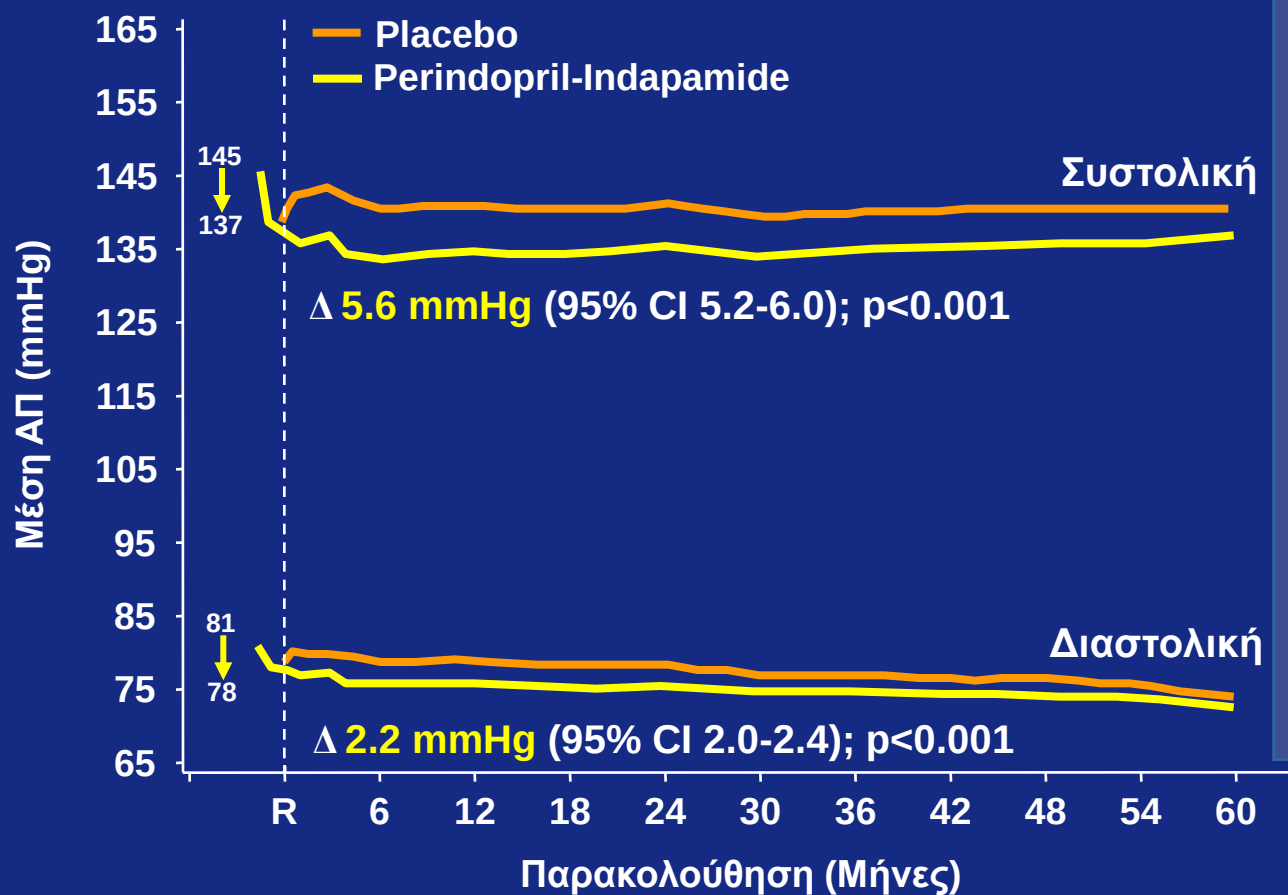
ADVANCE - Study Design



- **Σύνθετο τελικό σημείο μακρο-αγγειακών επιπλοκών:**
 - Μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο
 - Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου
 - Καρδιαγγειακός θάνατος
- **Σύνθετο τελικό σημείο μικρο-αγγειακών επιπλοκών:**
 - Εκδήλωση ή επιδείνωση νεφροπάθειας
 - Εκδήλωση ή επιδείνωση αμφιβληστροειδοπάθειας

Τυχαιοποιημένοι ασθενείς με ΣΔ 2 (n)	11.140
Ιστορικό Υπέρτασης (%)	69
Ασθενείς υπό αντιυπερτασική αγωγή (%)	75
ΣΑΠ κατά την έναρξη (mmHg)	145
ΔΑΠ κατά την έναρξη (mmHg)	81
Μέση ηλικία κατά την έναρξη (έτη)	66

Μεταβολές της αρτηριακής πίεσης

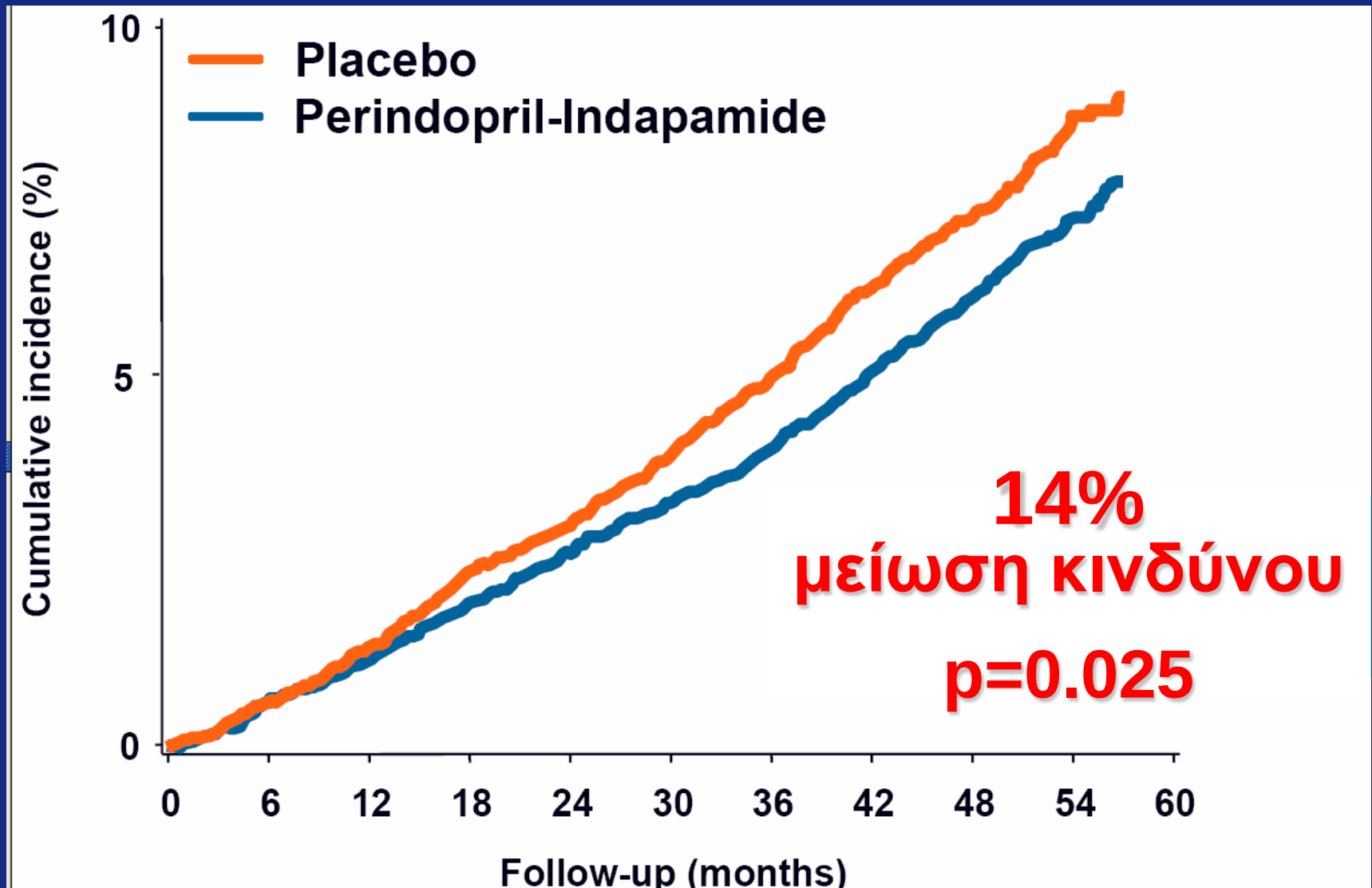


Μ.Ο. ΑΠ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης

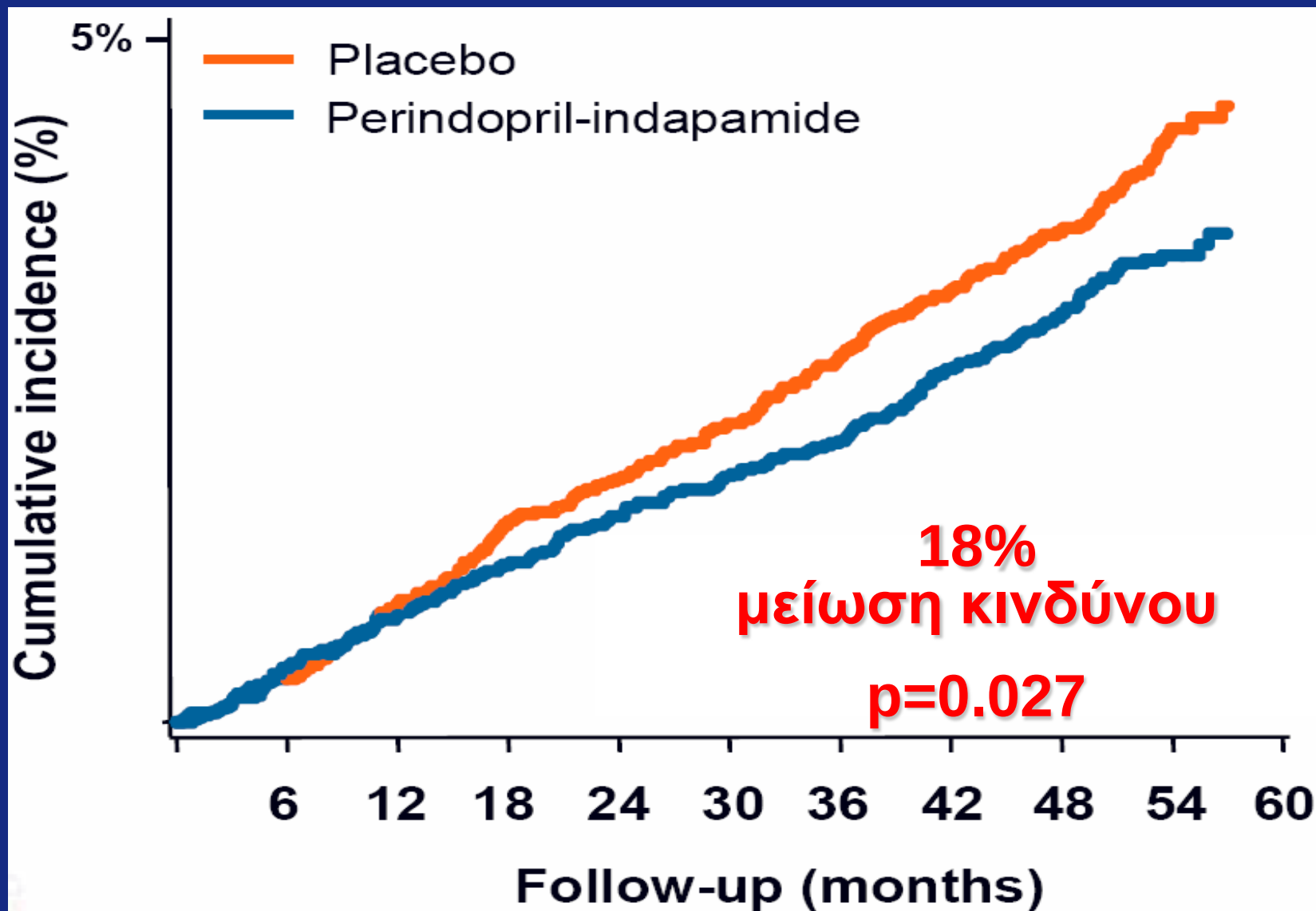
140.3 mmHg
134.7 mmHg

77.0 mmHg
74.8 mmHg

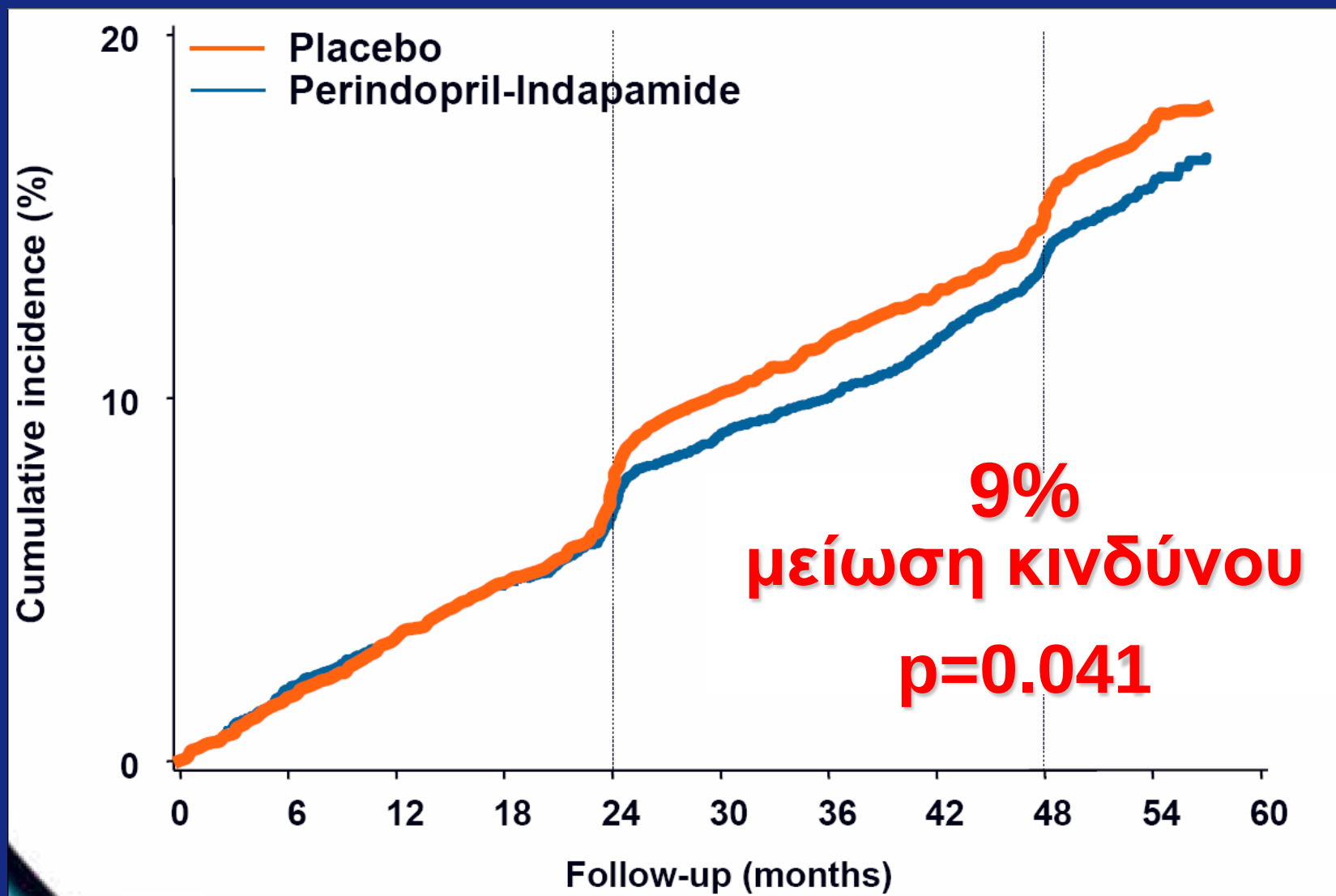
Θάνατος κάθε αιτιολογίας



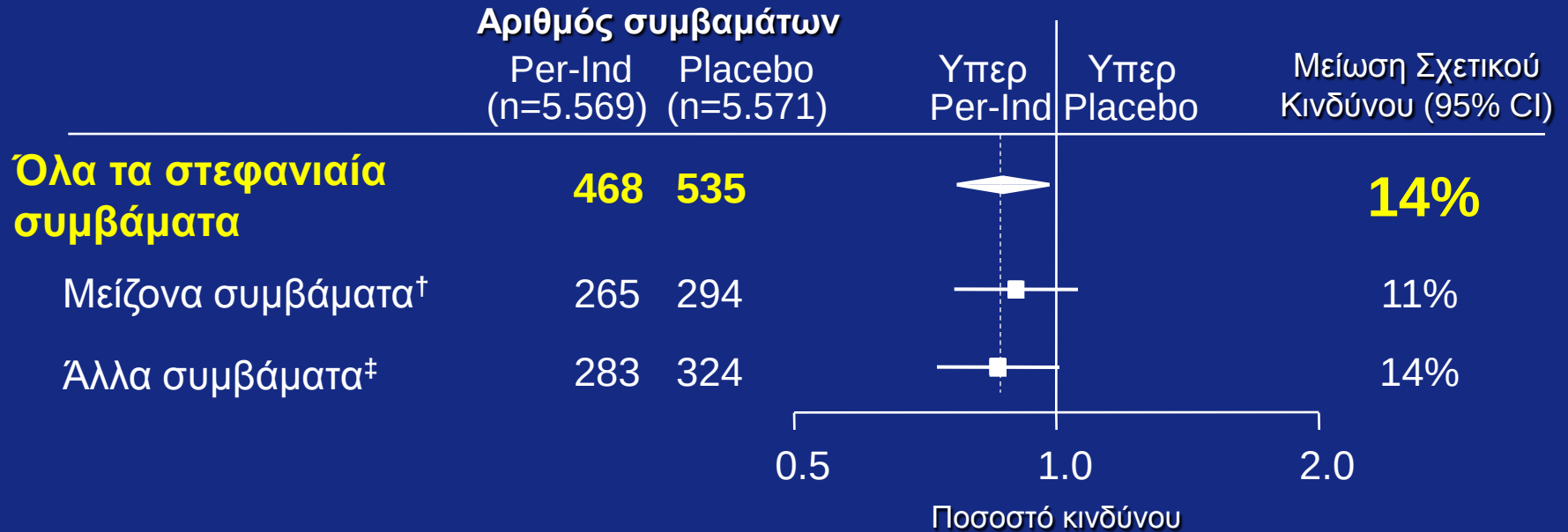
Καρδιαγγειακός θάνατος



Σύνθετο πρωτεύον τελικό σημείο: αθροιστικά συμβάματα μακρο ή μικρο-αγγειακών επιπλοκών



Στεφανιαία συμβάματα

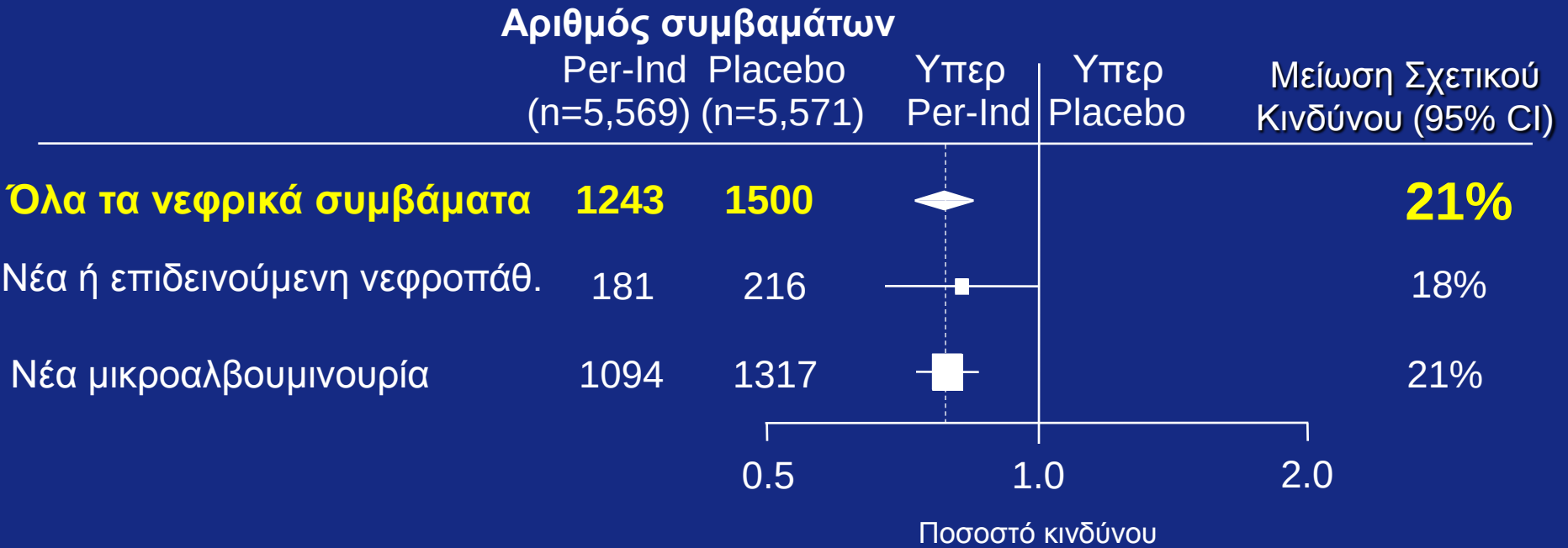


Lancet 2007; 370: 829-40

[†] Μη-μοιραίο ΕΜ ή θάνατος από Στεφανιαία Νόσο

[‡] Νοσηλεία λόγω Ασταθούς στηθάγχης, στεφανιαία επαναγγείωση ή σιωπηλό ΕΜ

Νεφρικά συμβάματα

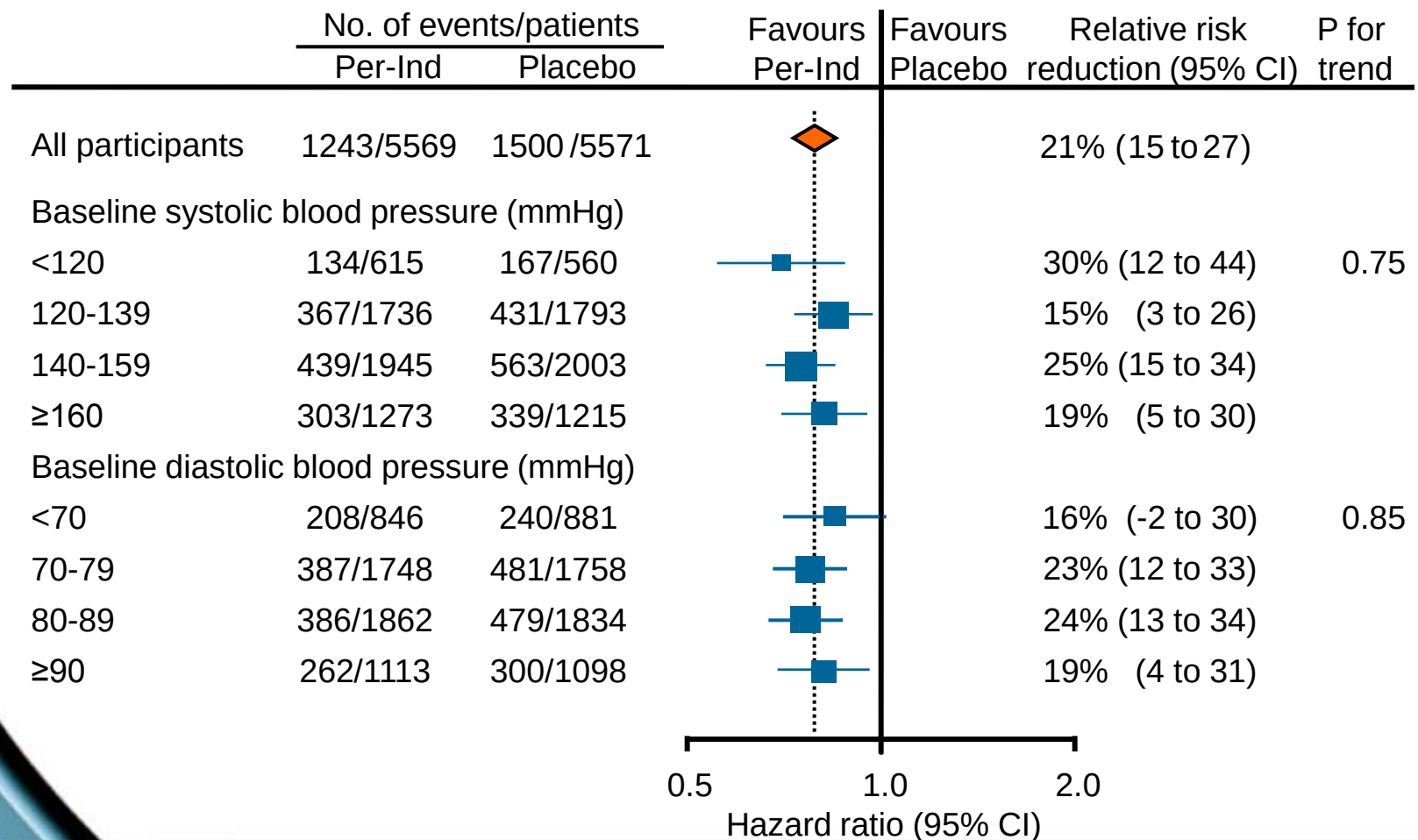


Lancet 2007; 370: 829-40

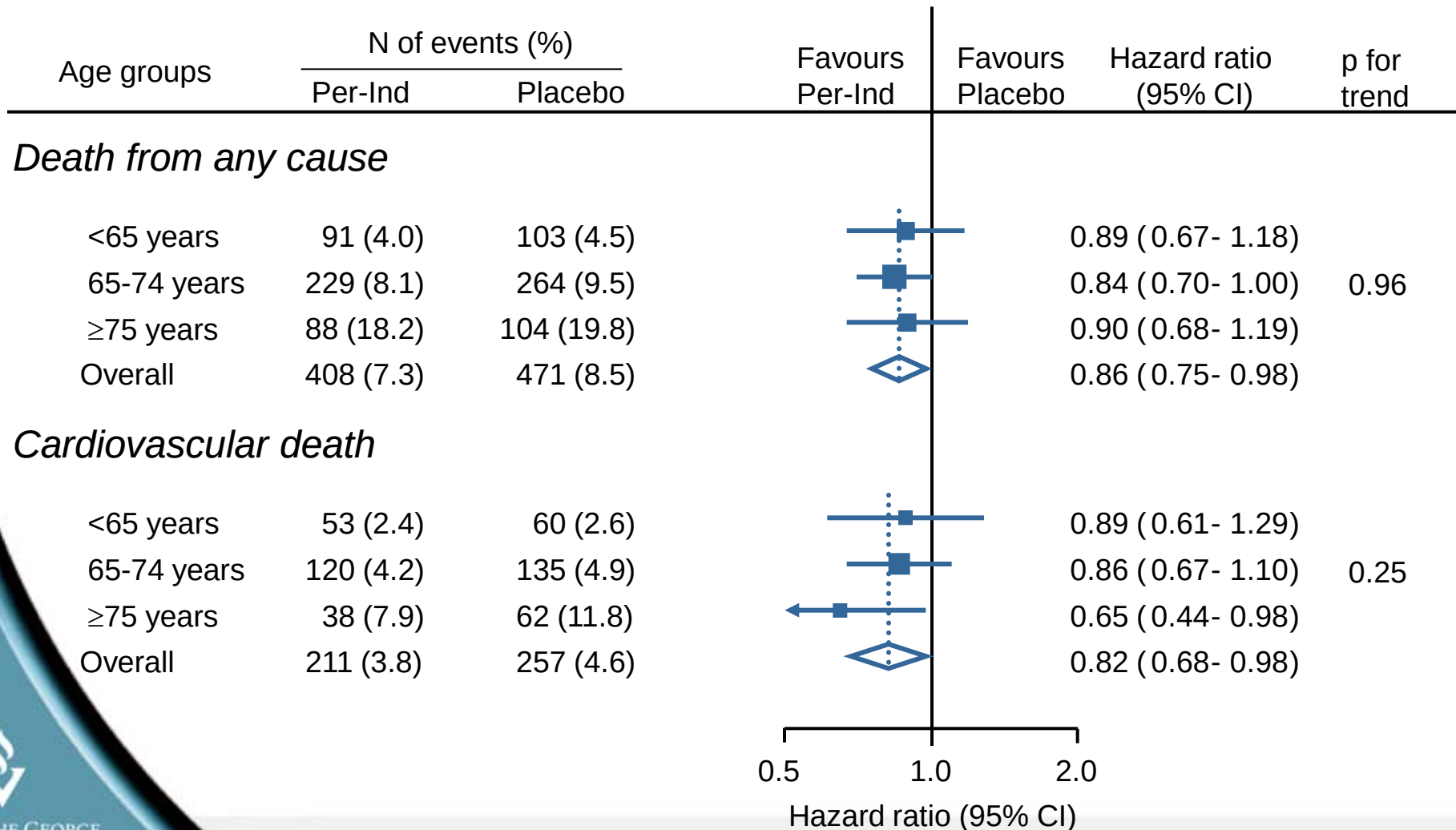
Επίπεδα παραγόντων κινδύνου στο τέλος της παρακολούθησης

	Τυχαιοποιημένη αγωγή	
	Per / Ind (n=5569)	Placebo (n=5571)
Συστολική ΑΠ (mmHg)	135,6	139,9
Διαστολική ΑΠ (mmHg)	73,6	75,1
HbA _{1c} (%)	6,9	6,9
Ολική χοληστερόλη (mg / dL)	181,7	177,9
HDL χοληστερόλη (mg / dL)	50,3	50,3
LDL χοληστερόλη (mg / dL)	104,4	100,5
Τριγλυκερίδια (mg / dL)	160,7	151,8

Major renal outcome by baseline BP



The effects of perindopril-indapamide in patients aged <65, 65-74 and ≥75 years

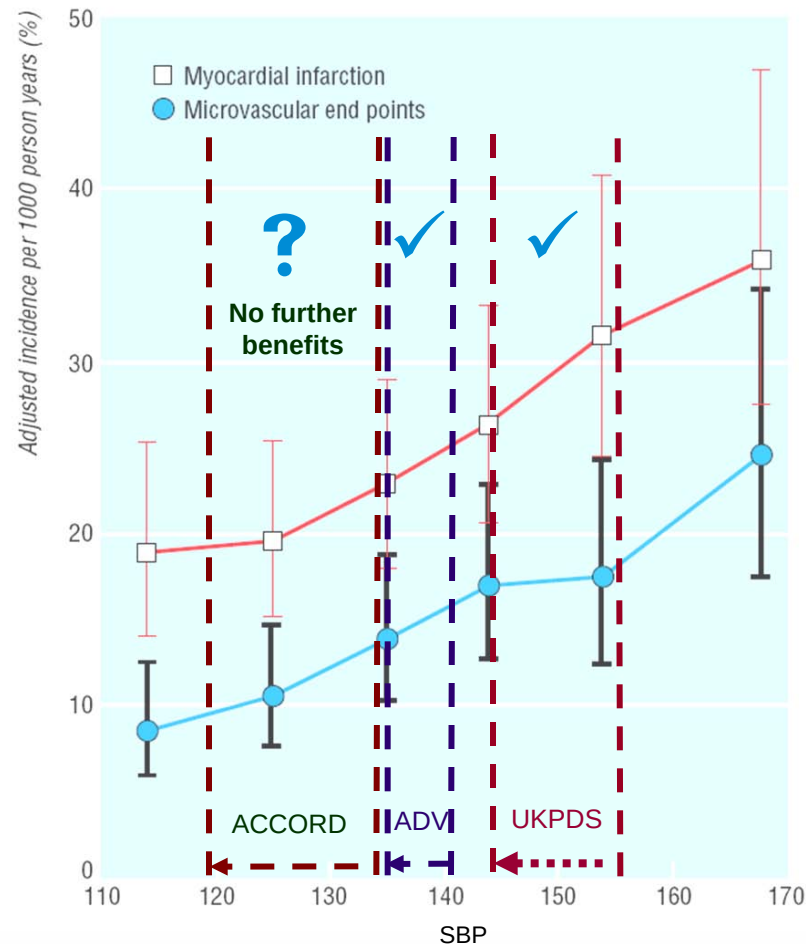


ADVANCE: Συμπεράσματα

- Η προσθήκη σταθερού συνδυασμού περινδοπρίλης / ινδαπαμίδης στην αγωγή των ασθενών με ΣΔΤ2:
 1. Μειώνει τον **καρδιαγγειακό θάνατο κατά 18%** και τη **συνολική θνητότητα κατά 14%**.
 2. Μειώνει τα **συνολικά στεφανιαία συμβάματα κατά 14%** και τα **νεφρικά συμβάματα κατά 21%**.
 3. Μειώνει στατιστικά σημαντικά **όλα τα συμβάματα αθροιστικά (μακρο- και μικροαγγειακά) κατά 9%**, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης.

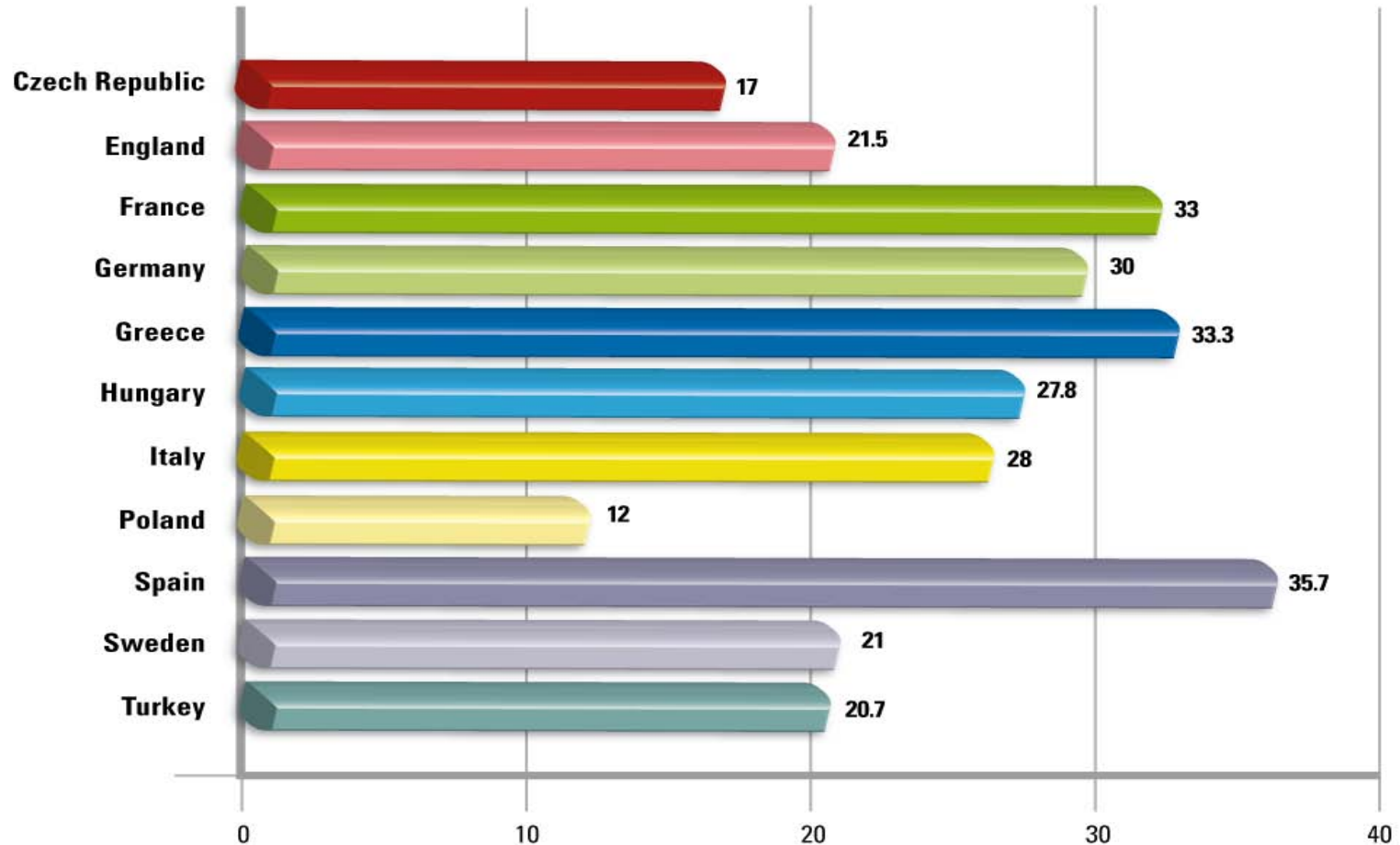
BP reduction in type 2 diabetes

UKPDS – ADVANCE – ACCORD



Percentage of patients who reach the blood pressure goal (<140/90 mmHg) in Europe

Mancia G et al. J Hypertens 2007; 25: 1105-87



Implementation of Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Impulsion Study

Asterios Karagiannis¹, Apostolos I. Hatzitolios², Vasilios G. Athyros¹, Kalliopi Deligianni³, Charalambos Charalambous⁴, Christos Papathanakis⁵, Georgios Theodosiou⁶, Theodoros Drakidis⁷, Veronika Chatzikaloudi⁷, Chysanthi Kamilali⁷, Sotirios Matsiras⁸, Athanasios Matziris⁹, Christos Savopoulos², Maria Baltatzi², Jobst Rudolf¹⁰, Konstantinos Tziomalos¹¹ and Dimitri P. Mikhailidis^{11,*}

¹Second Propedeutic Department of Internal Medicine, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Hippocraton Hospital, Thessaloniki, Greece, ²First Propedeutic Department of Internal Medicine, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA Hospital, Thessaloniki, Greece, ³Department of Internal Medicine, Katerini Hospital, Katerini, Greece, ⁴Department of Internal Medicine, Phychiatric Hospital, Thessaloniki, Greece, ⁵Health Centre of Orestiada, Orestiada, Greece, ⁶Department of Internal Medicine, Edessa Hospital, Edessa, Greece, ⁷Health Centre of Sidirokastro, Sidirokastro, Greece, ⁸Health Centre of Chalastra, Chalastra, Greece, ⁹Health Centre of Langadas, Langadas, Greece, ¹⁰Stroke Unit, Department of Neurology, Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece, ¹¹Department of Clinical Biochemistry, Royal Free Hospital Campus, University College Medical School, University College London, Pond Street, London, UK

Abstract: This study assessed the effects of a pilot best practice implementation enhancement program on the control of hypertension. We enrolled 697 consecutive known hypertensive patients with other vascular risk factors but free from overt vascular disease. There was no “control” group because it was considered unethical to deprive high-risk patients from “best medical treatment”. Following a baseline visit, previously trained physicians aimed to improve adherence to lifestyle measures and drug treatment for hypertension and other vascular risk factors. Both at baseline and at study completion (after 6 months), a 1-page form was completed showing if patients achieved treatment targets. If not, the reasons why were recorded. This program enhanced compliance with lifestyle measures and increased the use of evidence-based medication. There was a substantial increase in the number of patients who achieved treatment targets for blood pressure ($p<0.0001$) and other vascular risk factors. In non-diabetic patients ($n=585$), estimated vascular risk (PROCAM risk engine) was significantly reduced by 41% ($p<0.0001$). There was also a 12% reduction in vascular risk according to the Framingham risk engine but this did not achieve significance ($p=0.07$). In conclusion, this is the first study to increase adherence to multiple interventions in hypertensive patients on an outpatient basis, both in primary care and teaching hospitals. Simple, relatively low cost measures (e.g. educating physicians and patients, distributing printed guidelines/brochures and completing a 1-page form) motivated both physicians and patients to achieve multiple treatment goals. Further work is needed to establish if the improvement observed is sustained. [ClinicalTrials.gov NCT00416611].

Key Words: Hypertension, treatment, control, best practice, vascular risk factors.

Impulsion Study

