



Η αντιμετώπιση της Υπέρτασης σε άτομα με ΣΔ

ΔΕΒΕ
23ο ετήσιο Συνέδριο
13-11-2009

Χρήστος Γ. Σαββόπουλος

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας

Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ,

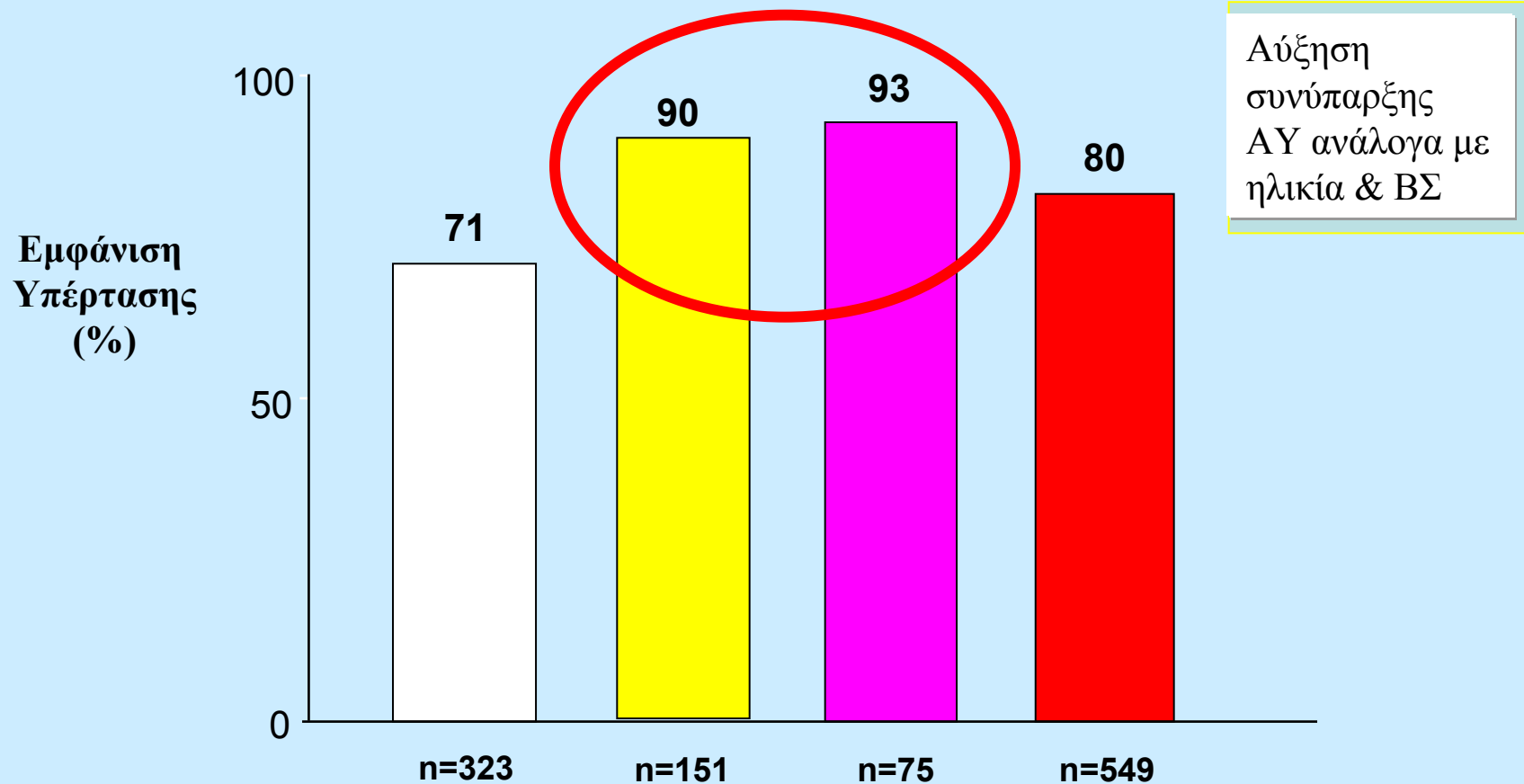
Τμήμα Αγγειακών Παθήσεων & Υπέρτασης

Νοσ/μείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Αρτηριακή Υπέρταση

40% των ασθενών με ΣΔ τύπου 1 & 70% των ασθενών με ΣΔ - 2

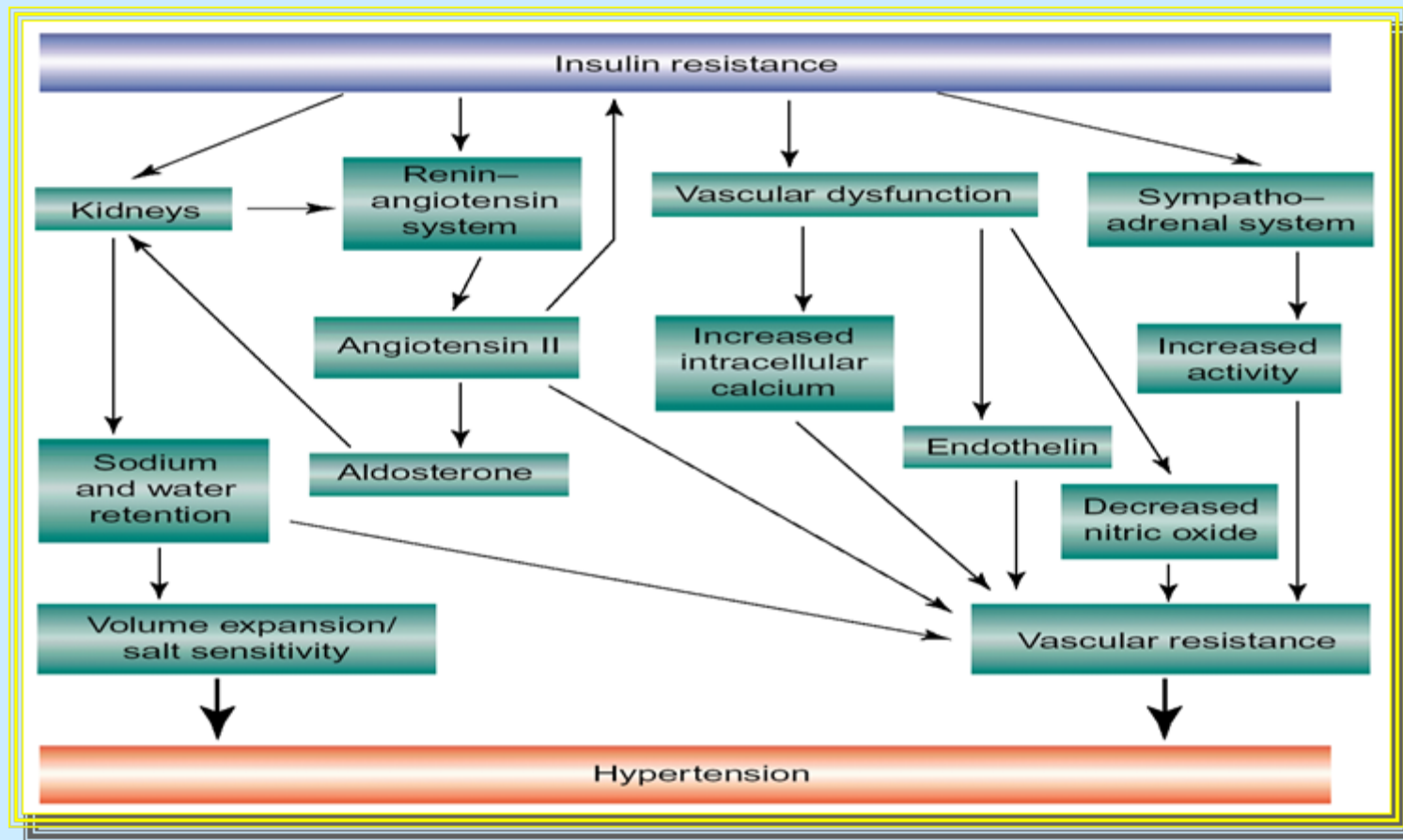
□ Νορμολευκωματινουρία (UAE $\leq$ 30 mg/day) □ Μακρολευκωματινουρία (UAE $\geq$ 300 mg/day)
■ Μικρολευκωματινουρία (UAE 30-300 mg/day) ■ Συνολικά οι ασθενείς



ΑΥ ορίζεται ως ΑΠ $\geq$ 140/90 mm Hg.
UAE = urinary albumin excretion

Tarnow L et al. Diabetes Care 1994;17:1247-1251.

Ο ρόλος της αντίστασης στην ινσουλίνη στην ανάπτυξη υπέρτασης σε ασθενείς με ΣΔ-2



Άλλοι μοριακοί μηχανισμοί: Αυξημένη δραστικότητα ρενίνης πλάσματος & αυξημένη δραστικότητα Na-Li CT (ΣΔ-1)

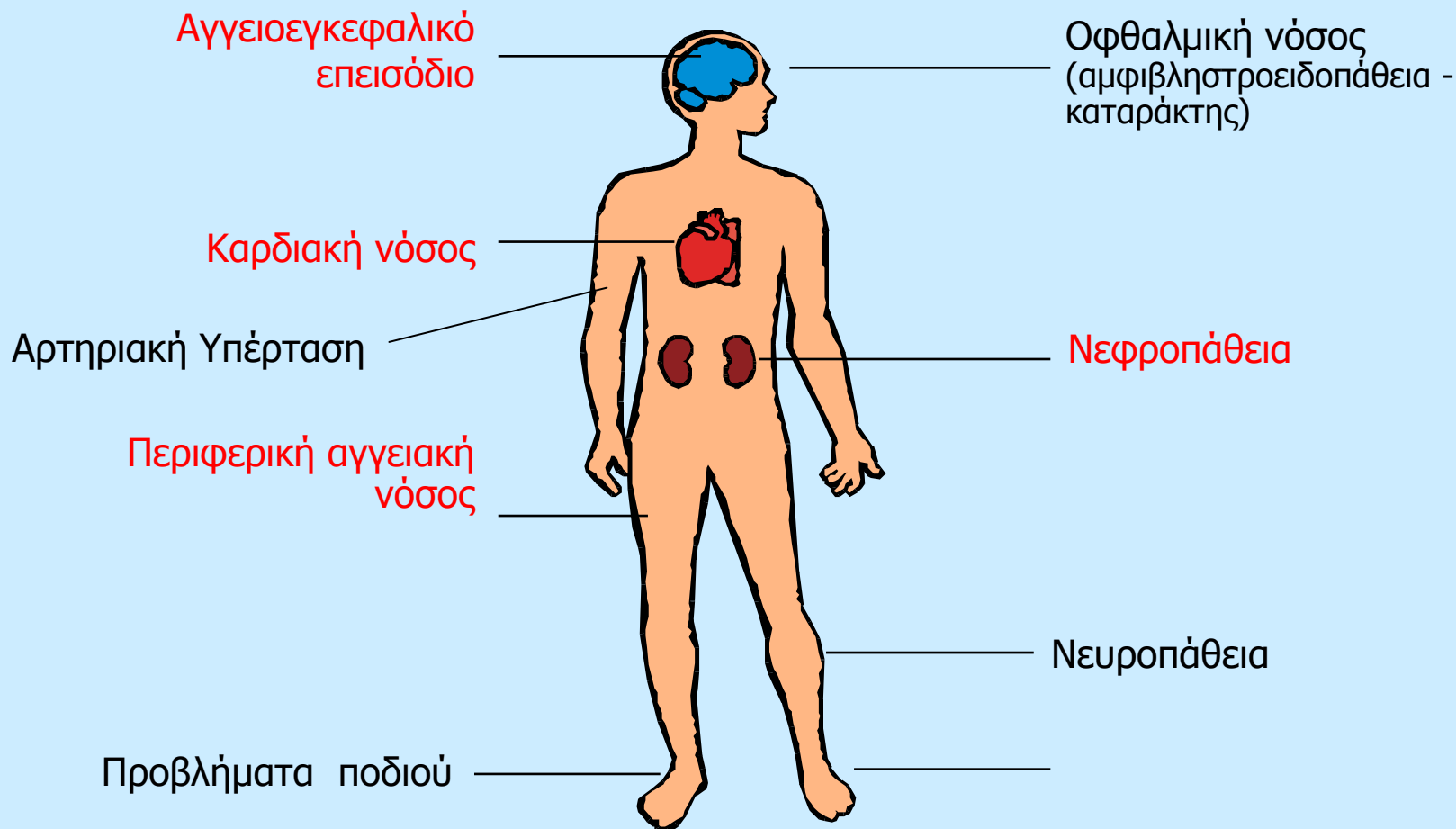
TRENDS in Endocrinology & Metabolism 2001; 12 (5) : 225-30,
Fioretto, P, et al. Am J Kidney Dis 1992; 20:549.

Savopoulos CG, Hatzitolios AI, Katsiki NA, et al. Angiology 2008;59(6):727-35

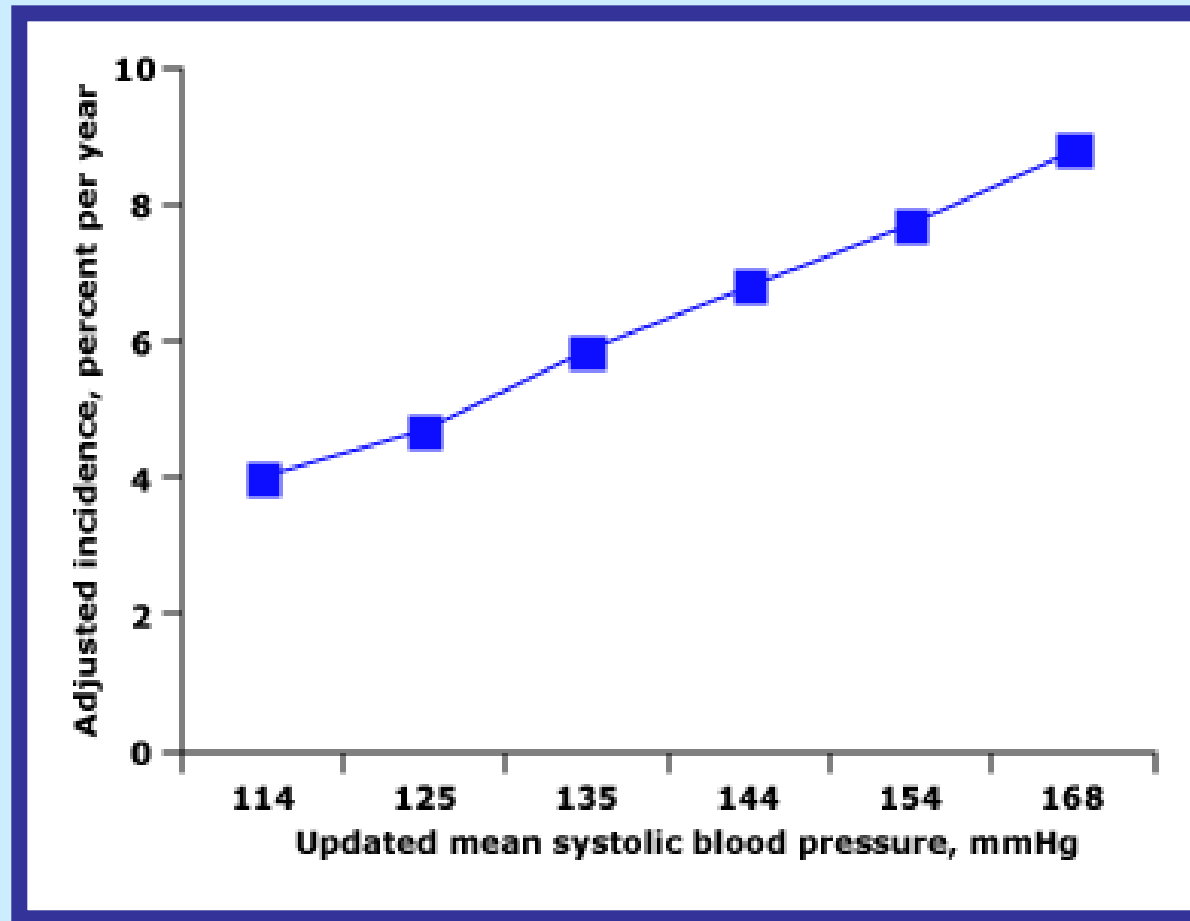
Σακχαρώδης Διαβήτης: Επιπλοκές

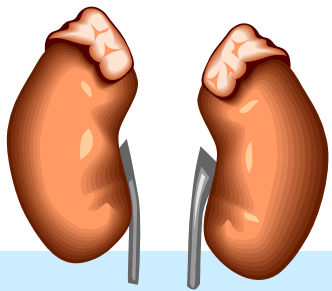
Μακροαγγειακές

Μικροαγγειακές

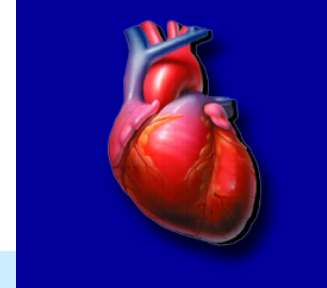


Αύξηση ΣΑΠ αυξάνει τις επιπλοκές του ΣΔ-II





ΑΥ & Επιπλοκές ΣΔ



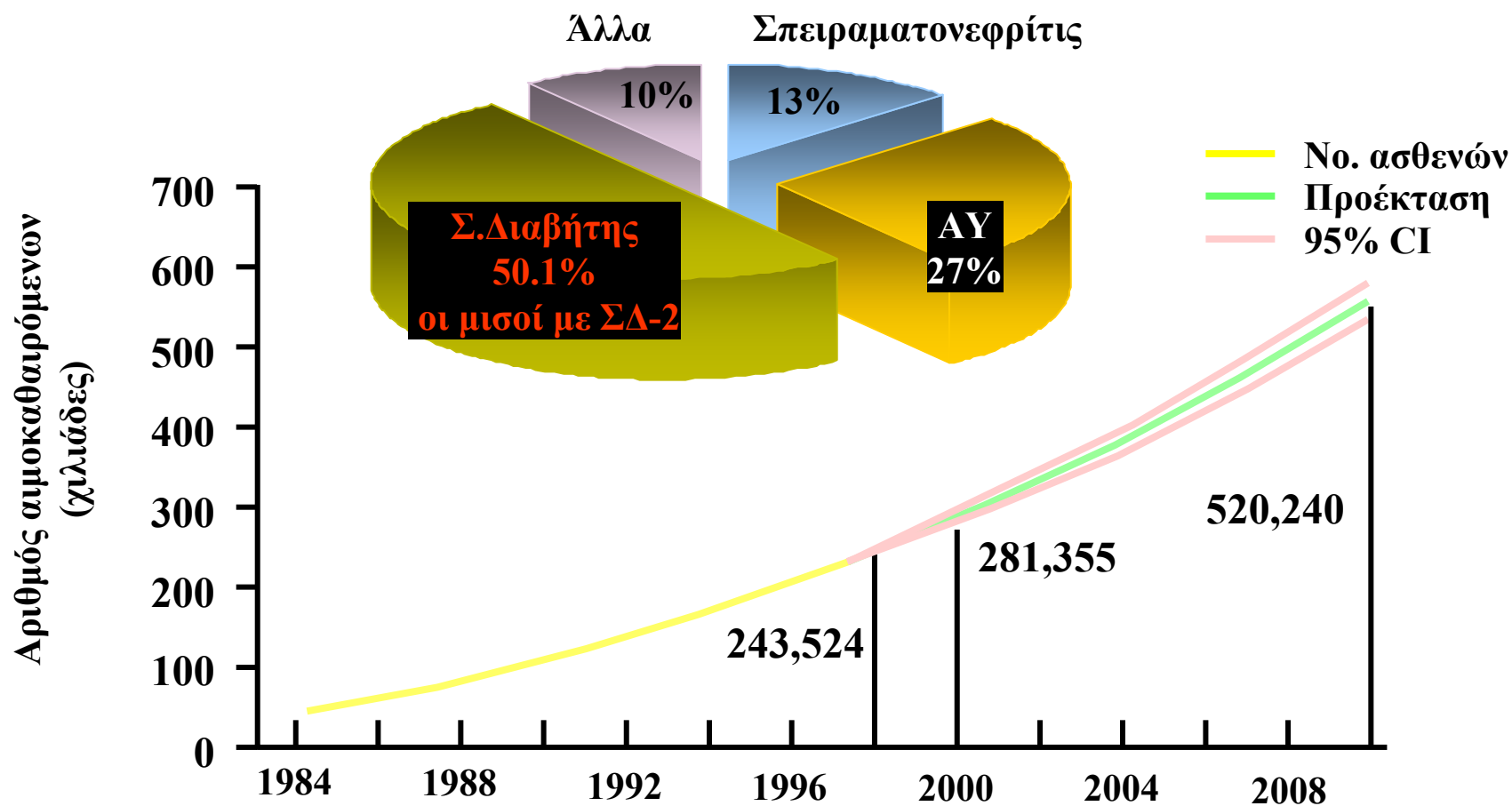
- Καρδιαγγειακές επιπλοκές υπερδιπλάσια συχνότητα σε ΑΥ & ΣΔ από ότι σε κάθε νόσημα μεμονωμένα
- Σε Ελληνικό πληθυσμό με ΣΔ, η συχνότητα ΑΕΕ 1,7%, ενώ όταν συνυπήρχε ΑΥ 7%
- Σε ελληνικό πληθυσμό, ο ΣΔ αποτελεί τον δεύτερο σε συχνότητα παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ μετά την υπέρταση (32% vs. 77%).
- Αύξηση καρδιαγγειακών συμβαμάτων & θνητότητας όταν ΑΠ > 115/75 mmHg
- Διπλασιασμός καρδιαγγειακού κινδύνου για κάθε αύξηση ΣΑΠ κατά 20 mmHg & ΔΑΠ κατά 10 mmHg.
- Σημαντικό ρόλο στη πρόγνωση του ΣΔ η εμφάνιση διαβητικής νεφροπάθειας, που υπερδιπλασιάζεται όταν συνυπάρχει ΑΥ. Στον ΣΔ-I η ΑΥ συχνά αποτέλεσμα της υποκείμενης νεφροπάθειας

Buse JB, et al. Diabetes Care 2007;30(1):162-72

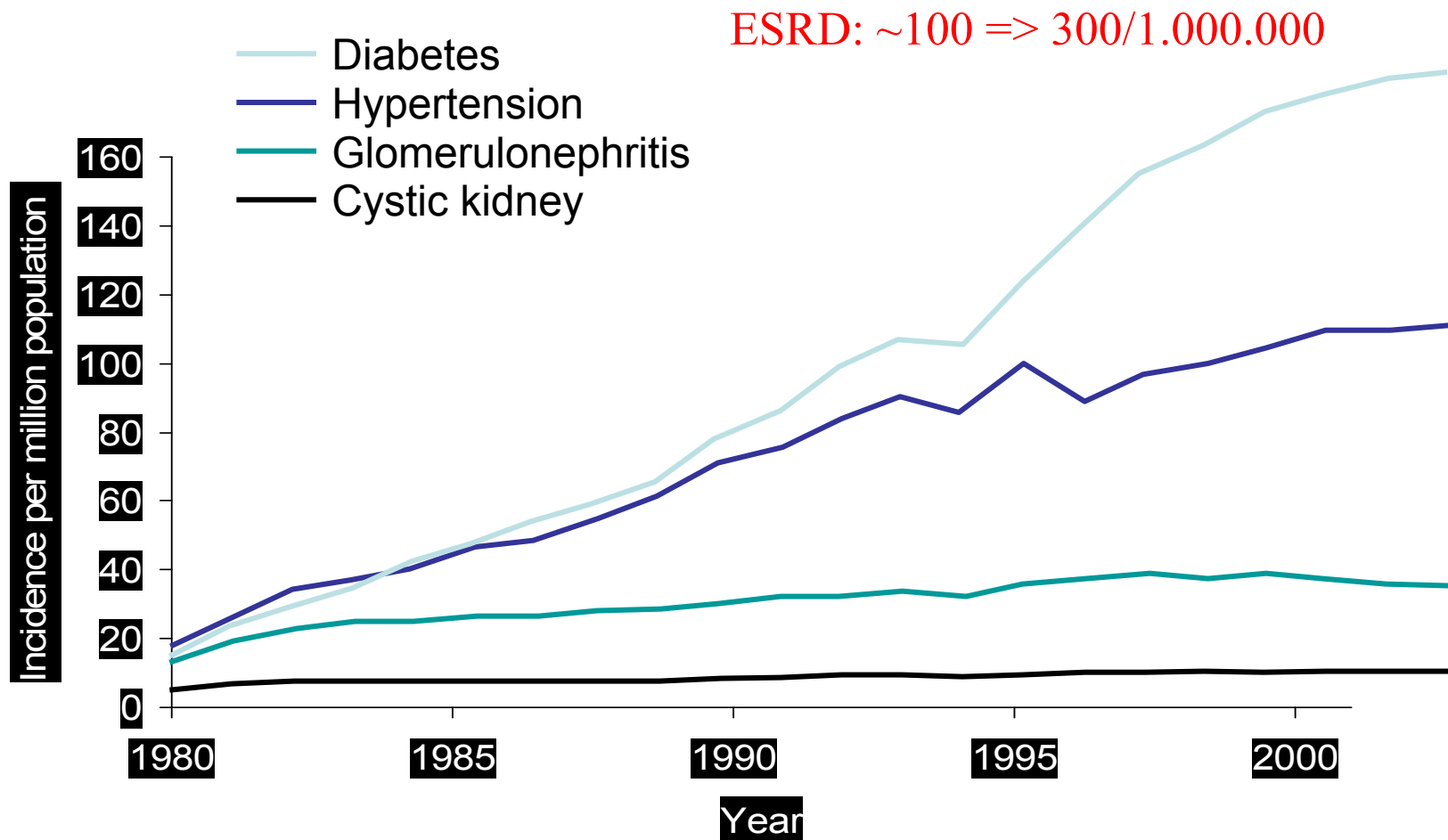
Καραμήτσος και συν. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά , 2003

Kotsaftis P, Ntaios G, Savopoulos C, Hatzitolios A, et al. Arch Gerontol Geriatr. 2009, in press

ΣΔ: Συχνότερη αιτία νεφροπάθειας τελικού σταδίου



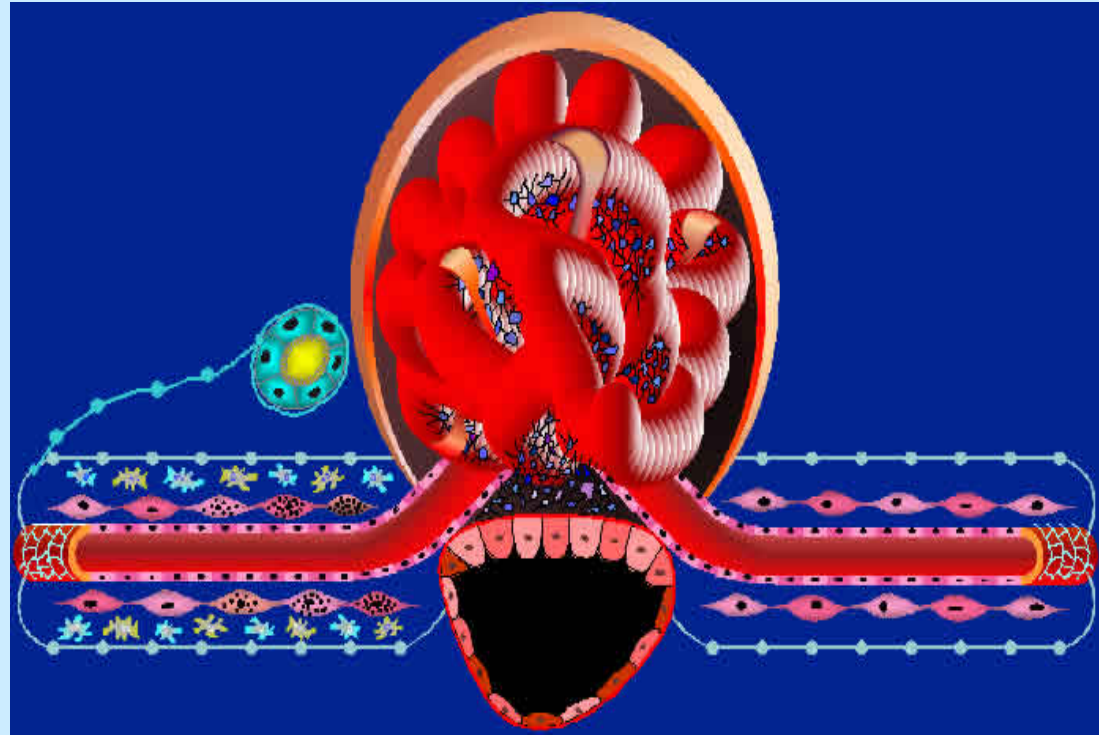
Η επίπτωση της ESRD αυξάνει λόγω αύξησης του ΣΔ & της ΑΥ



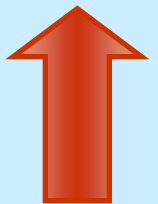
Η ΑΥ τόσο παράγων κινδύνου, όσο και εξέλιξης ΔΝ

Μηχανισμοί χρόνιας νεφρικής βλάβης στην ΑΥ

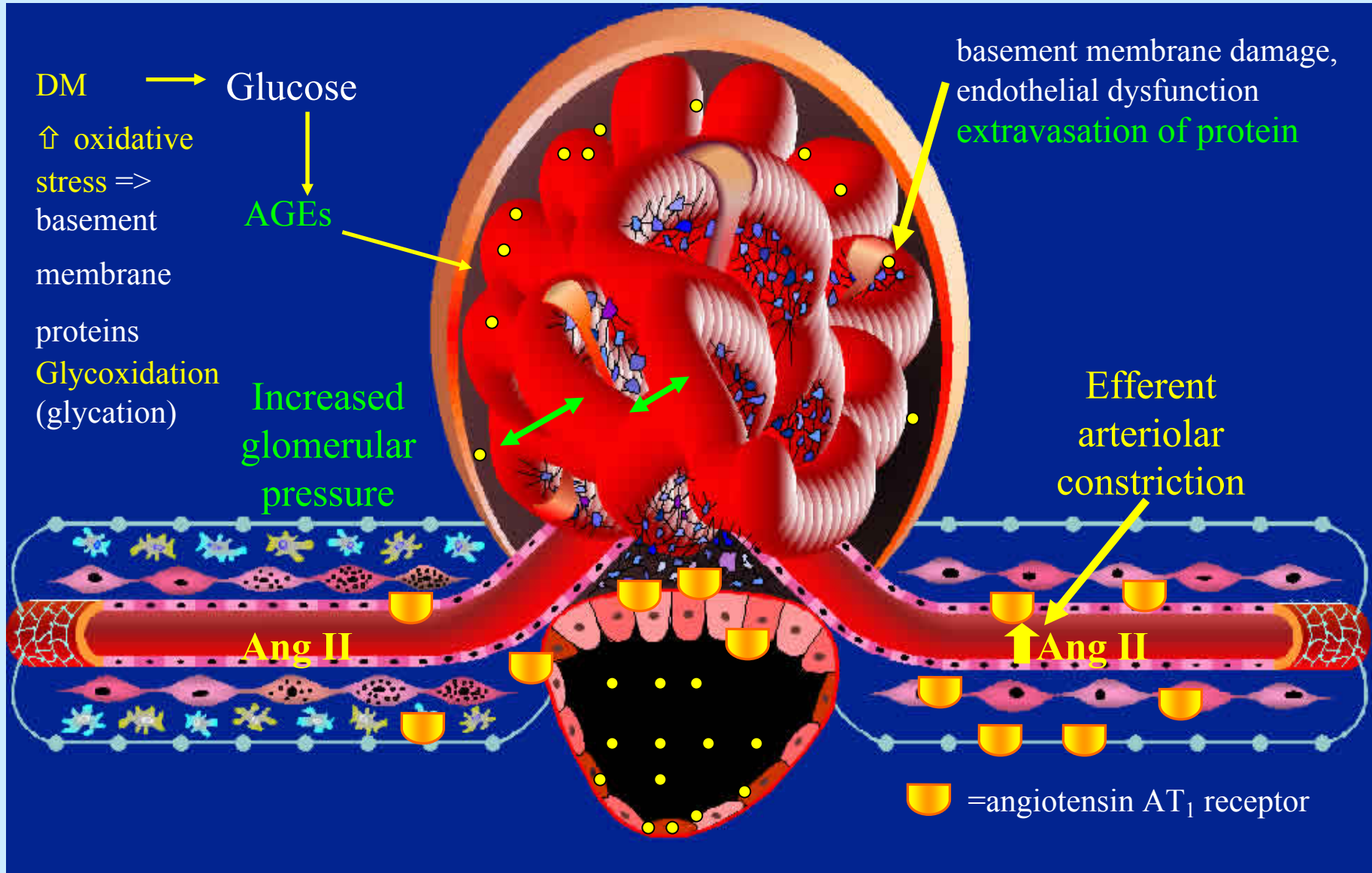
- Υπερδιήθηση
- Υπερπλασία λείων μυικών κυττάρων
- Υπερπλασία μεσαγγειακών κυττάρων
- Ενδονεφρική φλεγμονώδης διεργασία
- Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία
- Σπειραματική υπέρταση
- Δυσλειτουργία σπειραματικού ηθμού
- Πρωτεинуρία



Αρτηριακή Πίεση



Παθολογικές διαταραχές στο ΣΔ που οδηγούν σε σπειραματική βλάβη & λευκωματουρία



Εντατική μείωση της ΑΠ στον ΣΔ-2 με τον συνδυασμό Per/Ind

- Μείωσε κατά ΜΟ την ΑΠ από 140,3/77 σε 134,7 / 74,8 mmHg & αθροιστικά κατά 9% τα μακρο- & μικρο- αγγειακά συμβάματα, για όλα τα επίπεδα της ΑΠ

Ειδικότερα:

- Μείωσε 14% τα στεφανιαία συμβάματα & 21% τα νεφρικά συμβάματα
- Μείωσε 18% την καρδιαγγειακή & 14% τη συνολική θνητότητα, παρά το γεγονός ότι δεν μείωσε στατιστικά σημαντικά την εκδήλωση ΑΕΕ (6%) &

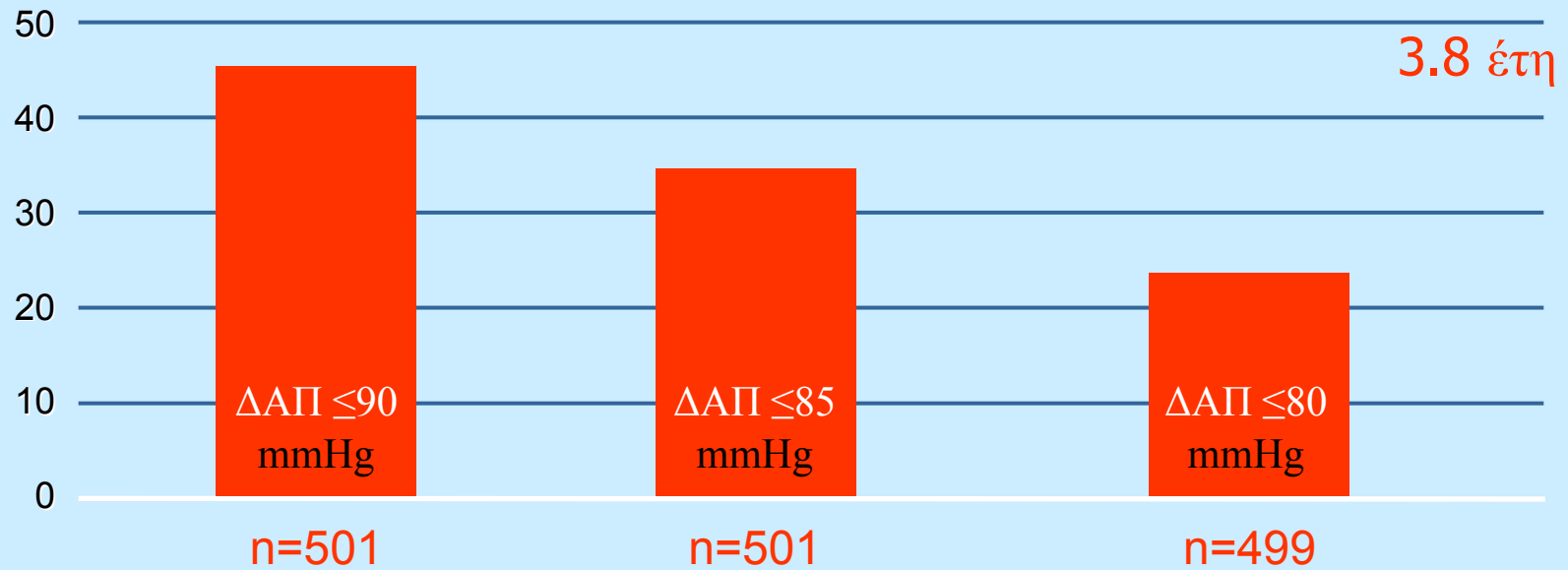
Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνουν :

- ότι η ΑΠ θα πρέπει να ρυθμίζεται ως ρουτίνα & στο επίπεδο της βέλτιστης φυσιολογικής αν όχι και χαμηλότερα, εφόσον γίνεται ανεκτή, σε όλους τους ασθενείς με ΣΔ-2
- τις συστάσεις των κατευθυντήριων οδηγιών για τη μείωση του στόχου ΑΠ στο ΣΔ-2 (<130/80mmHg)

HOT study (φελοδιπίνη) υπομάδα διαβητικών

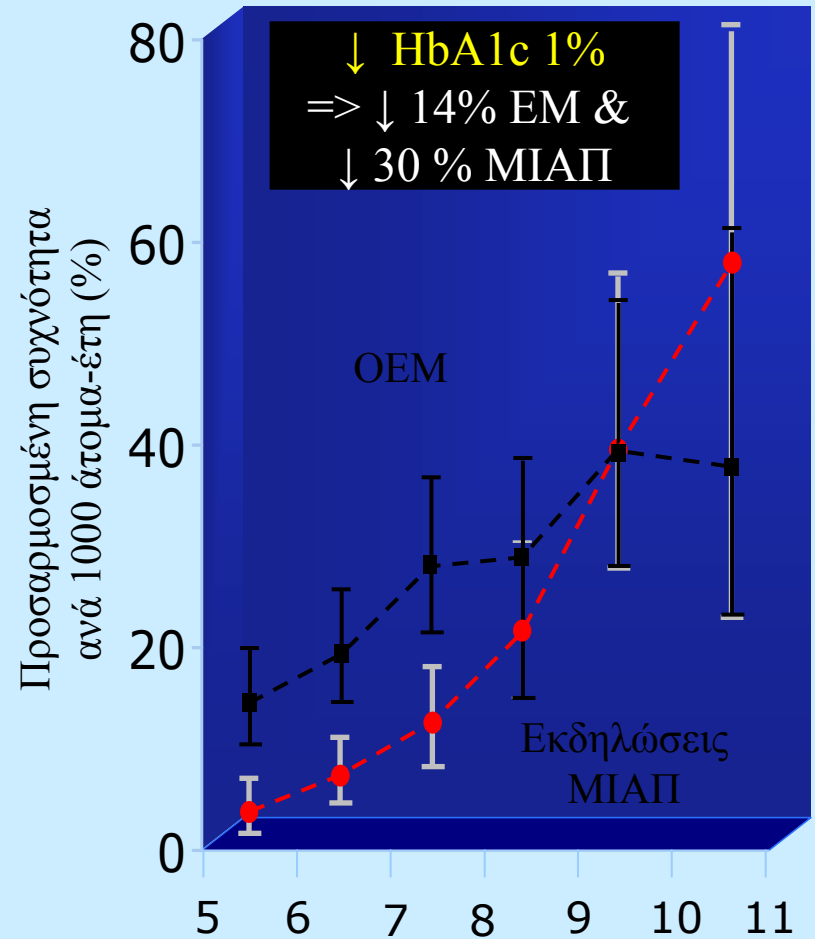
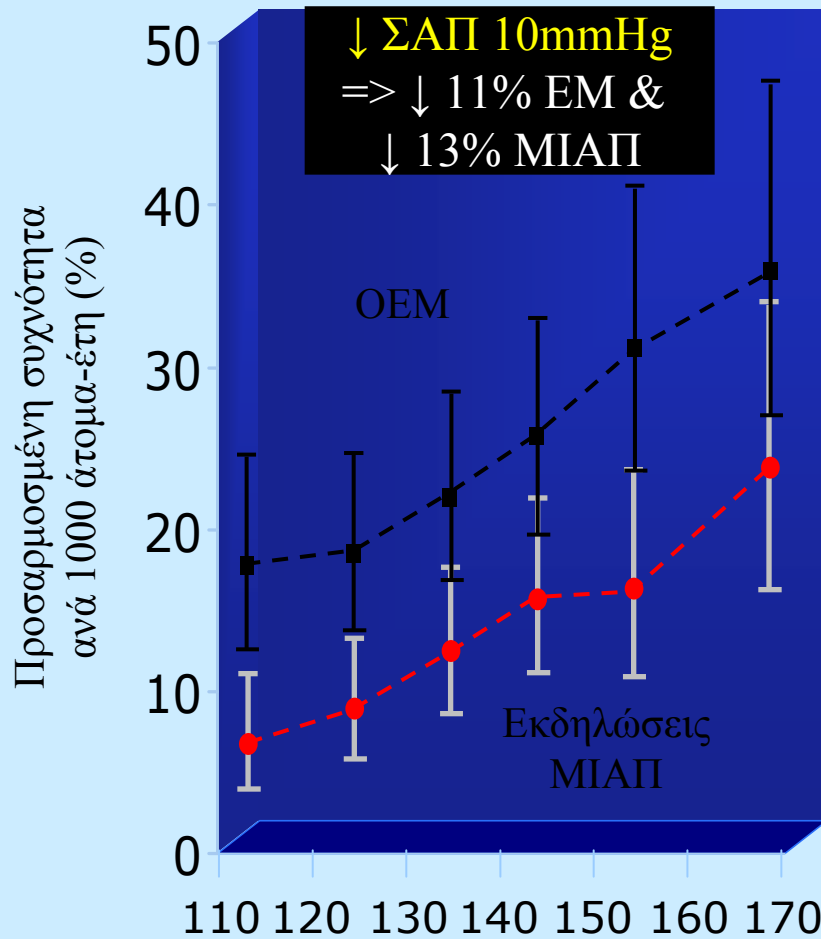
Αυστηρός έλεγχος ΑΠ μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο έως 50%

Νο μειζόνων καρδιαγγειακών επεισοδίων
(ΟΕΜ, ΑΕΕ & καρδιαγγειακός θάνατος)



ΔΑΠ (mmHg)	
Σύγκριση	RR (95% CI)
90 ν 85mmHg	1.32 (0.84-2.06)
85 ν 80mmHg	1.56 (0.91-2.67)
90 ν 80mmHg	2.06 (1.24-3.44)

UKPDS: Συχνότητα OEM & εκδηλώσεων μικροαγγειοπάθειας (ΜΙΑΠ) με βάση ΣΑΠ & HbA_{1c}



Μέση ΣΑΠ (mmHg)

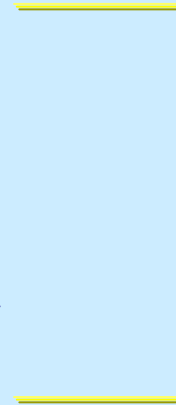
Μέση τιμή HbA_{1c} (%)

αυστηρός έλεγχος n: 758
συνήθης έλεγχος n: 390

Μελέτη Steno -2

- Επιθετική συνδυασμένη αντιμετώπιση παραγόντων κινδύνου σε ασθενείς με ΣΔ-II (n=160):

- γλυκαιμικός έλεγχος
- ρύθμιση ΑΠ
- διακοπή καπνίσματος
- μείωση ΒΣ
- αλλαγή διαιτητικών συνηθειών
- άσκηση



vs

της ομάδας συνήθους αγωγής

Αυστηρή ρύθμιση ΑΠ

- **Μελέτη ACCORD** (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) σε 10.251 ασθενείς με ΣΔ-2 και πρόσθετους παράγοντες κινδύνου (πολύ αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος) υπό εξέλιξη:
- συγκρίνονται δύο επίπεδα στόχοι για την ΣΑΠ σε διαβητικούς, < 140 mmHg έναντι < 120mmHg
- Τα αποτελέσματα αναμένονται το 2009.





Επιλογή αντιυπερτασικού φαρμάκου

τα κύρια οφέλη της αντιυπερτασικής αγωγής οφείλονται στην ελάττωση της ΑΠ αυτής καθ' εαυτής

Η απόφαση για την επιλογή ενός αντιυπερτασικού πρέπει να λαμβάνει υπ'όψιν

1. Τυχόν παρατηρηθείσα έλλειψη αποτελεσματικότητας ή ανεπιθύμητη ενέργεια μίας συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκων (φαινότυπος ΑΥ, γονότυπος/φαρμακογενετική).
2. Την επίδραση του φαρμάκου σε συνυπάρχοντες καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου.
3. Τη συνύπαρξη υποκλινικής βλάβης σε όργανα-στόχους, ΣΔ, έκδηλης καρδιαγγειακής ή νεφρικής νόσου.
4. Τη συνύπαρξη καταστάσεων για τις οποίες ορισμένα φάρμακα αντενδείκνυνται.
5. Την πιθανότητα αλληλεπίδρασης με άλλα φάρμακα που χορηγούνται για συνυπάρχουσες παθήσεις.
6. Το κόστος των φαρμάκων, χωρίς όμως σε καμία περίπτωση αυτό να τίθεται υπεράνω της υγείας του συγκεκριμένου ασθενή.



Έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής

Διαστρωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου

	Φυσιολογική ΣΑΠ 120-129 ή ΔΑΠ 80-84	Υψηλή Φυσιολ/κή ΣΑΠ 130-139 ή ΔΑΠ 85-89	Στάδιο 1 ΣΑΠ 140-159 ή ΔΑΠ 90-99	Στάδιο 2 ΣΑΠ 160-179 ή ΔΑΠ 100-109	Στάδιο 3 ΣΑΠ ≥180 ή ΔΑΠ ≥110
Κανένας Παράγοντας Κινδύνου	Καμία παρέμβαση	Καμία παρέμβαση	αλλαγή τρόπου ζωής για αρκετούς μήνες & κατόπιν έναρξη φαρμακευτικής αγωγής (εάν απαραίτητο)	αλλαγή τρόπου ζωής για αρκετές εβδομάδες & κατόπιν έναρξη φαρμακευτικής αγωγής (εάν απαραίτητο)	Άμεση έναρξη φαρμακευτικής αγωγής & αλλαγή τρόπου ζωής
1-2 Παράγοντες Κινδύνου	αλλαγή τρόπου ζωής	αλλαγή τρόπου ζωής	αλλαγή τρόπου ζωής για αρκετές εβδομάδες & κατόπιν έναρξη φαρμακευτικής αγωγής (εάν απαραίτητο)	αλλαγή τρόπου ζωής για αρκετές εβδομάδες & κατόπιν έναρξη φαρμακευτικής αγωγής (εάν απαραίτητο)	Άμεση έναρξη φαρμακευτικής αγωγής & αλλαγή τρόπου ζωής
3 ≤ Παράγοντες Κινδύνου, ΜΣ, ή υποκλινική ΒΟΣ	αλλαγή τρόπου ζωής	Αλλαγή τρόπου ζωής & πιθανώς φαρμακευτική αγωγή	Έναρξη φαρμακευτικής αγωγής & αλλαγή τρόπου ζωής	Έναρξη φαρμακευτικής αγωγής & αλλαγή τρόπου ζωής	Άμεση έναρξη φαρμακευτικής αγωγής & αλλαγή τρόπου ζωής
Σακχ. Διαβήτης	αλλαγή τρόπου ζωής	Αλλαγή τρόπου ζωής & φαρμακευτική αγωγή			
Εγκατεστημένη ΚΑ ή ΝΦ νόσος	Άμεση έναρξη φαρμακευτικής αγωγής & αλλαγή τρόπου ζωής	Άμεση έναρξη φαρμακευτικής αγωγής & αλλαγή τρόπου ζωής	Άμεση έναρξη φαρμακευτικής αγωγής & αλλαγή τρόπου ζωής	Άμεση έναρξη φαρμακευτικής αγωγής & αλλαγή τρόπου ζωής	Άμεση έναρξη φαρμακευτικής αγωγής & αλλαγή τρόπου ζωής

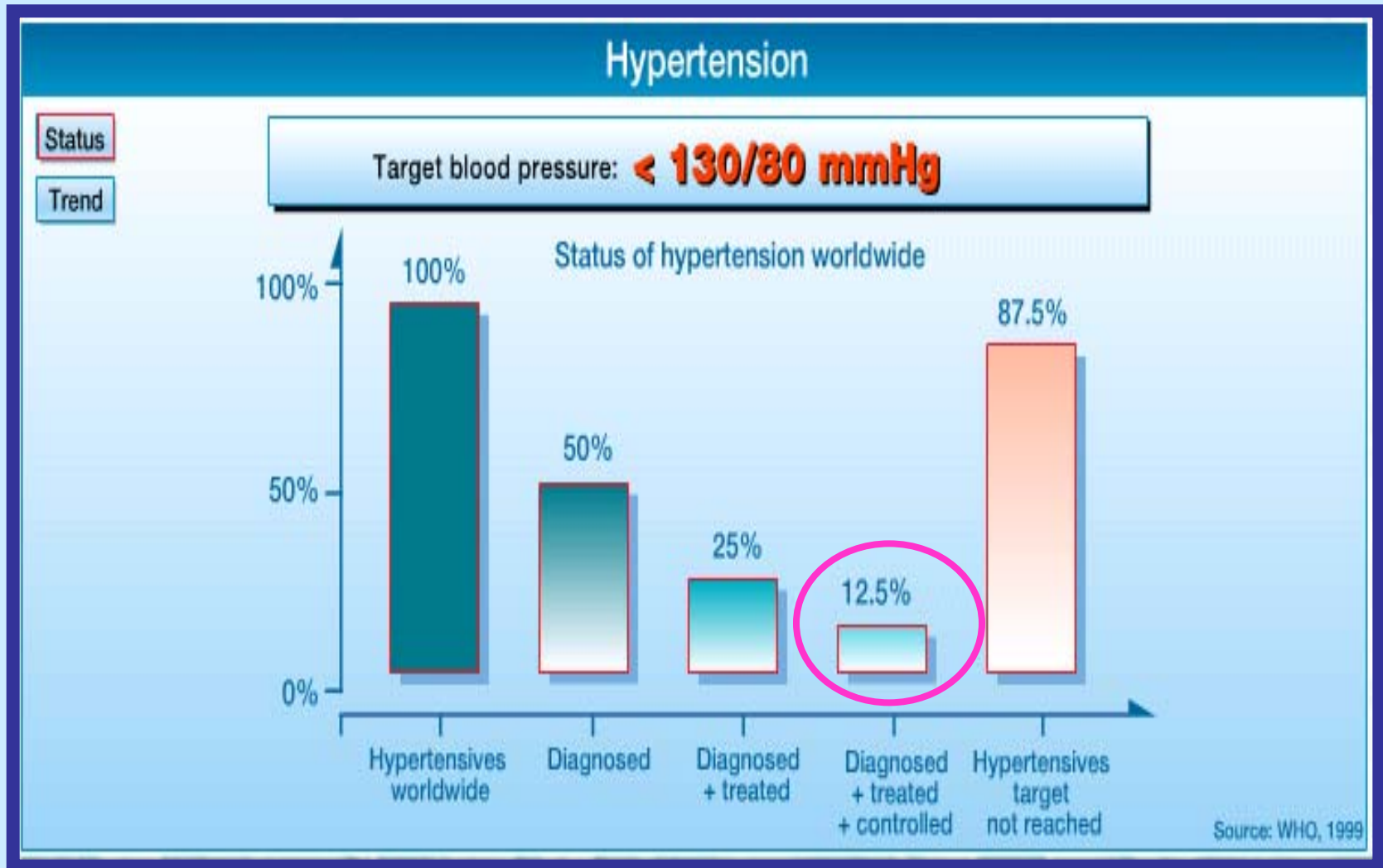


Αντιϋπερτασική αγωγή σε ειδικές ομάδες με υψηλό CV κίνδυνο

Διαβητικοί

Οργανισμός	Έτος	ΣΑΠ	ΔΑΠ
ESH/ESC	2007	<130	<80
JNC 7	2003	<130	<80
American Diabetes Association	2001	<130	<80
National Kidney Foundation	2000	<130	<80
Canadian Hypertension Society	1999	<130	<80
British Hypertension Society	1999	<140	<80
WHO & ISH	1999	<130	<85
JNC VI	1997	<130	<85

Ιδανική ρύθμιση ΑΠ στην τιμή στόχο για διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς



Ανθεκτική Υπέρταση στον ΣΔ

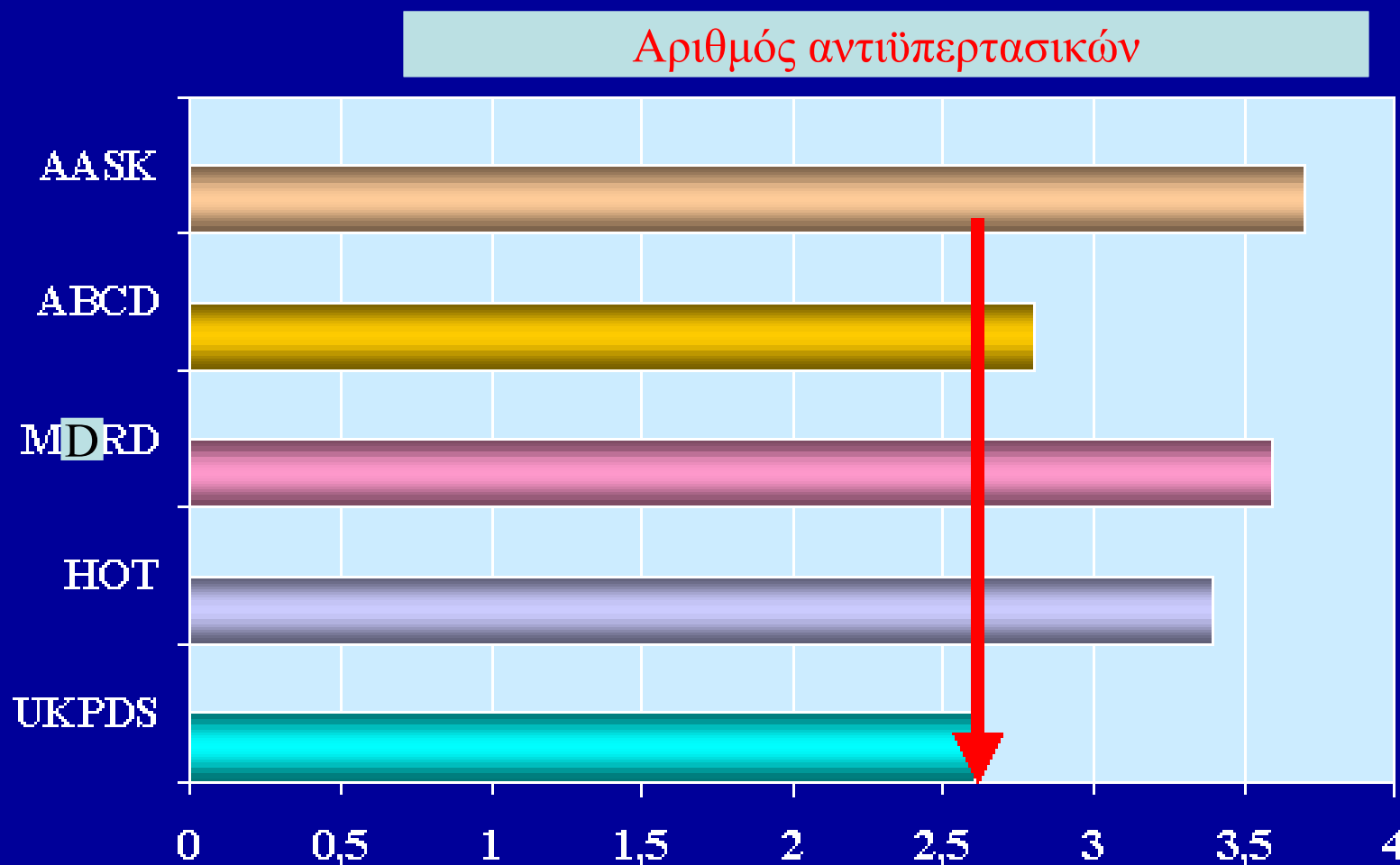


- ανεπαρκής αγωγή
- ελαττωμένη συμμόρφωση στην αγωγή, πολυφαρμακία
- μοριακοί μηχανισμοί ενεχόμενοι στην παθογένεια της ΑΥ στον ΣΔ
- μεγάλη ηλικία
- παχυσαρκία, υπνική άπνοια
- κατακράτηση υγρών (ΔΝ, ανεπαρκής δόση διουρητικών, λανθάνων υπεραλδοστερονισμός)
- ρενινοεξαρτώμενος μηχανισμός (ΔΝ, μη διαγνωσθείσα νεφραγγειακή ΑΥ)

Ο ΑΠΟΛΥΤΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ
ΕΙΝΑΙ ΔΥΣΚΟΛΗ ΥΠΟΘΕΣΗ !!!!



Μέσος αριθμός αντιϋπερτασικών σε μελέτες με διαβητικούς ασθενείς



UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study; ABCD = Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease; HOT = Hypertension Optimal Treatment; AASK = African American Intervention Study of Kidney Disease; IDNT = Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial.

Bakris GL et al. Am J Kidney Dis. 2000;36:646-661. Lewis EJ et al. N Engl J Med. 2001;345:851-860.

Διαφέρουν οι προστατευτικές δράσεις μεταξύ των διαφόρων αντιυπερτασικών σε άτομα με ΣΔ;

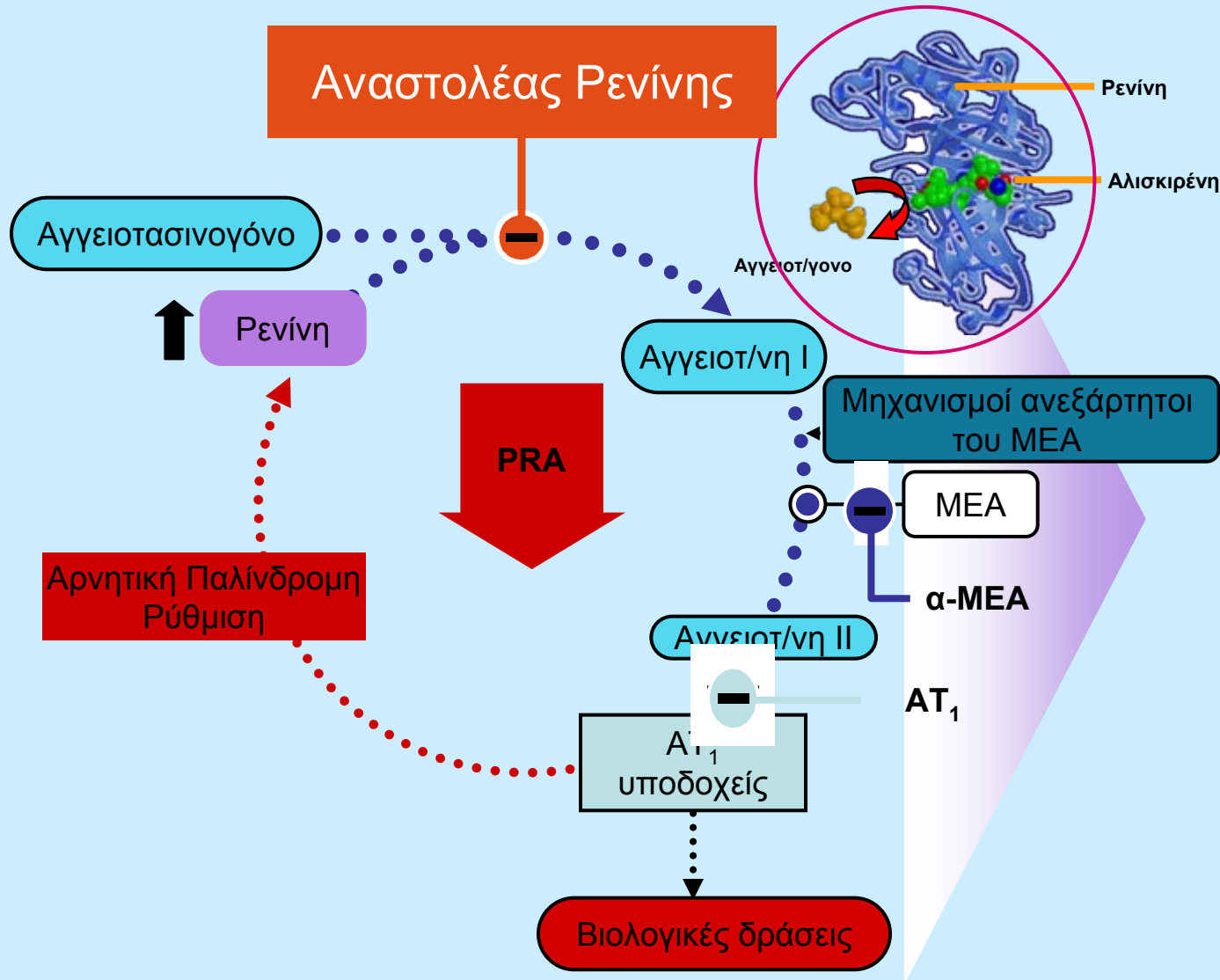


- α-MEA, AT1, β-αποκλειστές, διουρητικά & ανταγωνιστές Ca έχουν αποδείξει ότι μειώνουν τα CV επεισόδια σε διαβητικούς.
- Ενώ μεταanalύσεις συγκριτικών μελετών μεταξύ τους, δεν αποδεικνύουν ξεκάθαρα υπεροχή μιάς κατηγορίας στα CV επεισόδια, εντούτοις, οι αΜΕΑ & οι AT1 απέδειξαν υπεροχή με όφελος στη ΔΝ, και στην έκβαση της CV νόσου.
- Οι α-MEA & οι AT1 θεωρούνται ως φάρμακα πρώτης επιλογής.
Σε ΣΔ-I οι α-MEA καθυστερούν την εξέλιξη ΔΝ, ανεξαρτήτως του βαθμού λευκωματουρίας.
Σε ΣΔ-II οι αΜΕΑ & οι AT1 καθυστερούν την εξέλιξη μικρο- σε μακρο- λευκωματουρία, ενώ οι AT1 της έκδηλης ΔΝ σε ESRD.
- Οι β-αποκλειστές συνιστώνται μόνο σε διαβητικούς με γνωστή Σ/Ν

ADA, Diabetes Care 2007

Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for the Study of Diabetes (EASD). Readen L et al, Eur Heart J 2007

Αναστολή του ΣΡΑ



Νεφροί

- Σπειραματική αγγειοσύσπαση
- Φλεγμονή
- Ίνωση

Καρδιά

- Υπερτροφία
- Ίνωση
- Αγγειοσύσπαση

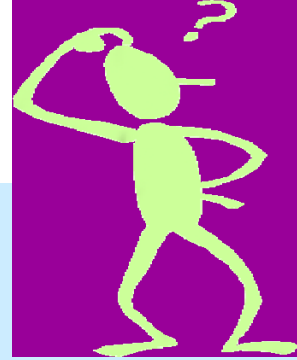
Αγγεία

- Υπερπλασία
- Υπερτροφία
- Φλεγμονή
- Οξειδωση
- Ίνωση

Εγκέφαλος

- Αγγειοσύσπαση

Φάρμακα που δρουν στο ΣΡΑΑ. Υπεροχή στη μείωση κινδύνου ΑΕΕ στους διαβητικούς;



Το θέμα παραμένει αμφιλεγόμενο.

Οι πρόσφατες οδηγίες ESC/ESH 2007 προτείνουν όλα τα αντιϋπερτασικά.

PROGRESS

ο συνδυασμός περινδοπρίλης με ινδαπαμίδη ↓ 38% τον κίνδυνο υποτροπής ΑΕΕ στην υπο-ομάδα των διαβητικών (n=761)

ALLHATT

αντίλογος στην υπεροχή α-MEA. Στην υπο-ομάδα των διαβητικών (n=6929), όπως και στο σύνολο, υπεροχή της χλωροθαλιδόνης & αμλοδιπίνης έναντι λισινοπρίλης στον CV κίνδυνο & τα ΑΕΕ

Hatzitolios AI, Didangelos TP, Zantidis AT, et al. Diabetes Complications. 2009;23(4):283-96.

Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study. Lancet 2001

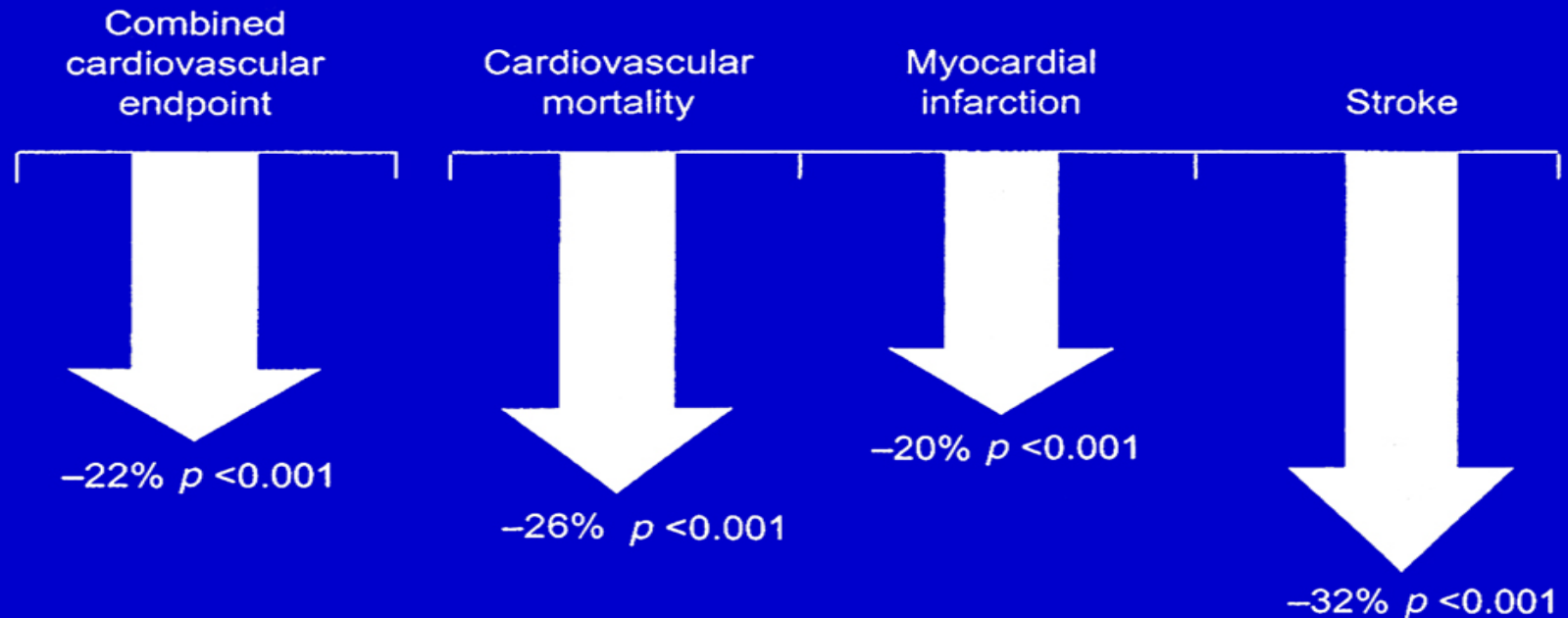
Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. JAMA 2002

HOPE

α-MEA ραμιπρίλη, παρά την μικρή ↓ της ΑΠ (3-4/1-2 mmHg) → σημαντική ↓ του κινδύνου ΑΕΕ (32%)

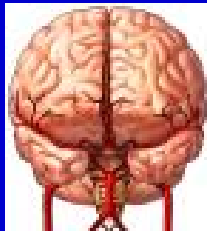
Ακόμη και νορμοτασικοί ασθενείς υψηλού αγγειακού κινδύνου ωφελήθηκαν

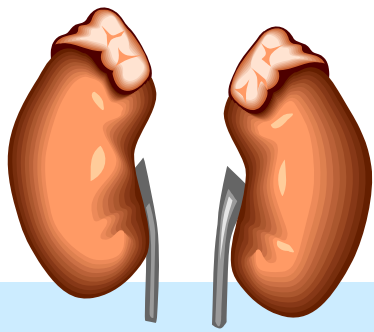
Am J Cardiol 2002;89(suppl): 27A-33A



Ramipril n=4645
Placebo n=4652

Relative risk reduction in cardiovascular endpoints with ramipril versus placebo in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study. (Adapted from *Adv Ther.*⁴⁸)





Φάρμακα που δρουν στο ΣΡΑΑ. Υπεροχή στη νεφροπροστασία στους διαβητικούς;

στη ΧΝΝ

- ✓ Νεφροπροστασία - Επιβράδυνση εξέλιξης ΧΝΝ
- ✓ Μείωση ενδοσπειραματικής πίεσης διήθησης
- ✓ Αναστολή ενεργοποίησης TGF- β - ίνωσης
- ✓ Μείωση παραγωγής ROS – Ελάττωση οξειδωτικού stress
- ✓ Ελάττωση νεοεμφανιζόμενου ΣΔ
- ✓ Λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες - μεγαλύτερη & χρόνια συμμόρφωση

Αποκλεισμός ΣΡΑΑ – βλαπτικής επίδρασης ΑΙΙ : ↓ λευκωματουρίας, νεφροπροστασία

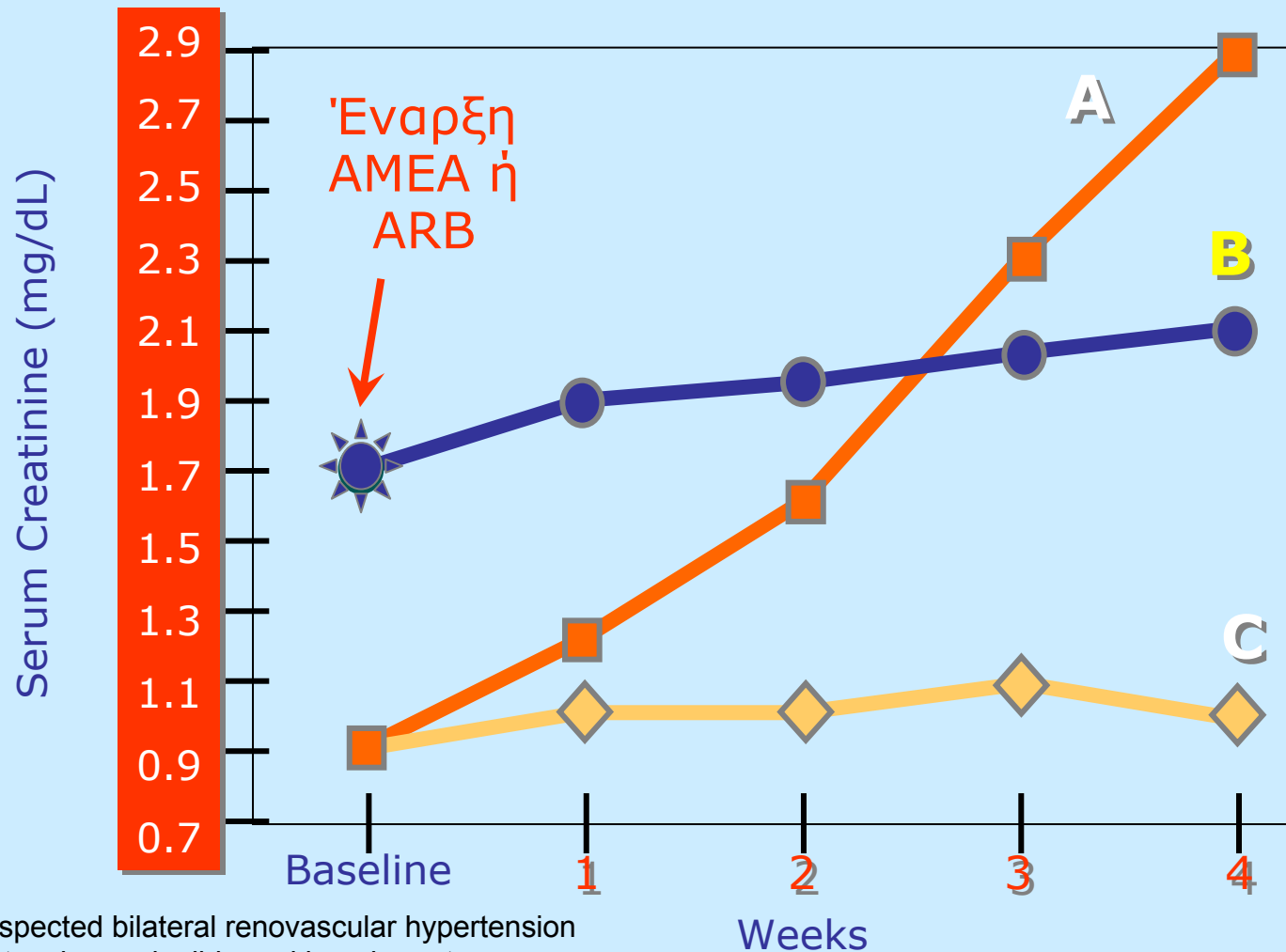


- Διάταση μόνο του απαγωγού αρτηριόλιου
↓ Ενδοσπειραματικής πίεσης διήθησης
↓ Απέκκρισης αλβουμίνης
- Αποκατάσταση επιπέδων μεμβρανικής πρωτεΐνης νεφρίνης στα σπειράματα
- **Επιβράδυνση νεφρικής ίνωσης** / σπειραματοσκλήρυνσης & διαμεσοσωληναριακής (αναστολή έκφρασης TGF-β, μείωση σύνθεσης κολλαγόνου I & IV, ενεργοποίηση μεταλλοπρωτεϊνών 2 & 9 θεμέλιας ουσίας)

Ελάττωση καρδιαγγειακού κινδύνου

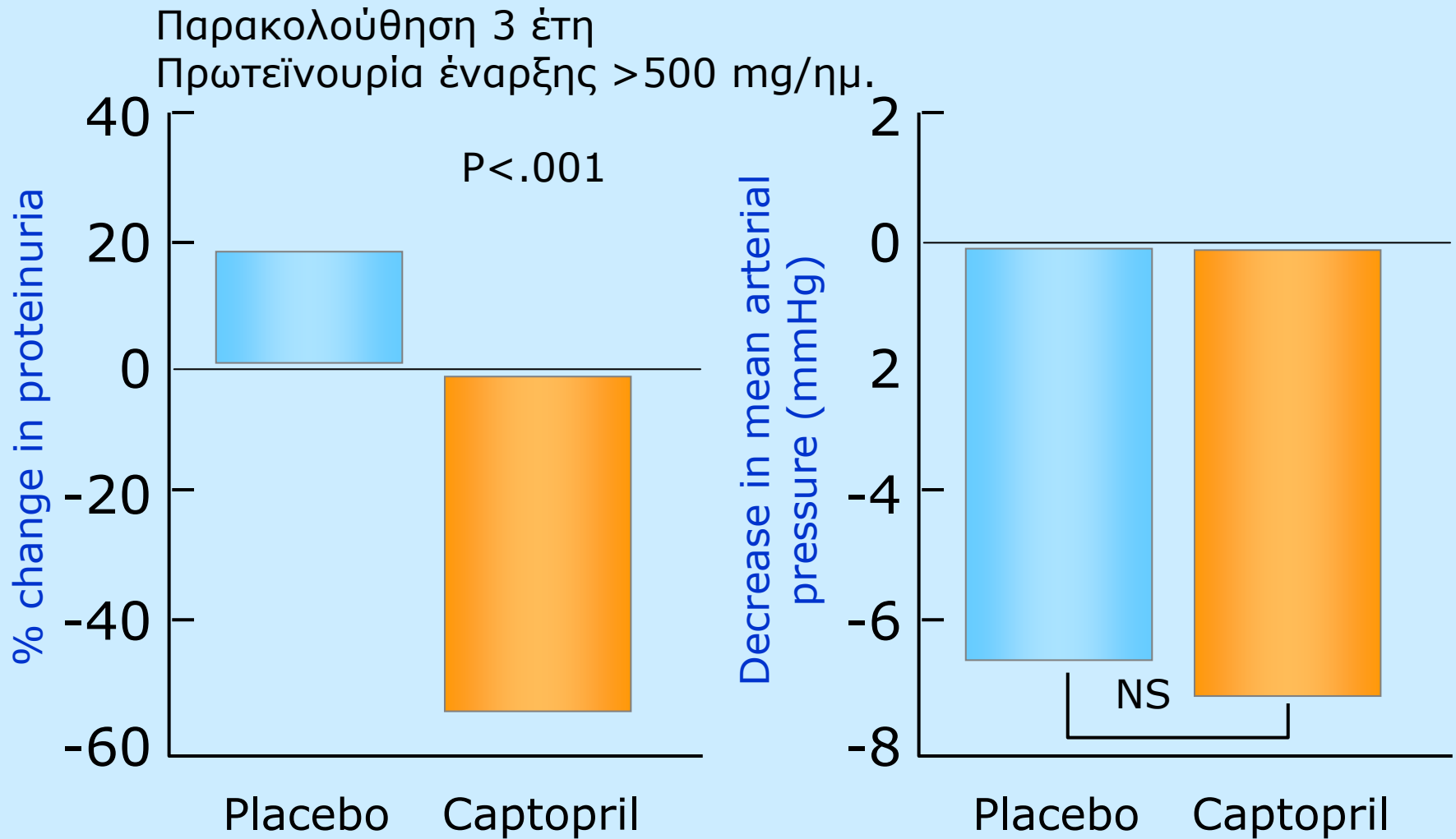
Ουδέτερο μεταβολικό προφίλ ή/και βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου
Βελτίωση ενδοθηλιακής λειτουργίας, μείωση οξειδωτικού stress, απόπτωσης & αναδιαμόρφωσης

Ασθενείς με ΧΝΝ & ΑΥ: μικρές μεταβολές στην κρεατινίνη υπό αΜΕΑ / Α ΙΙ ανταγωνιστές με μακροπρόθεσμο όφελος



- A** : unsuspected bilateral renovascular hypertension
B : hypertension and mild renal impairment
C : hypertension

ACE-I: Μεγαλύτερη νεφροπροστασία vs συμβατικής αγωγής σε ΣΔ-1

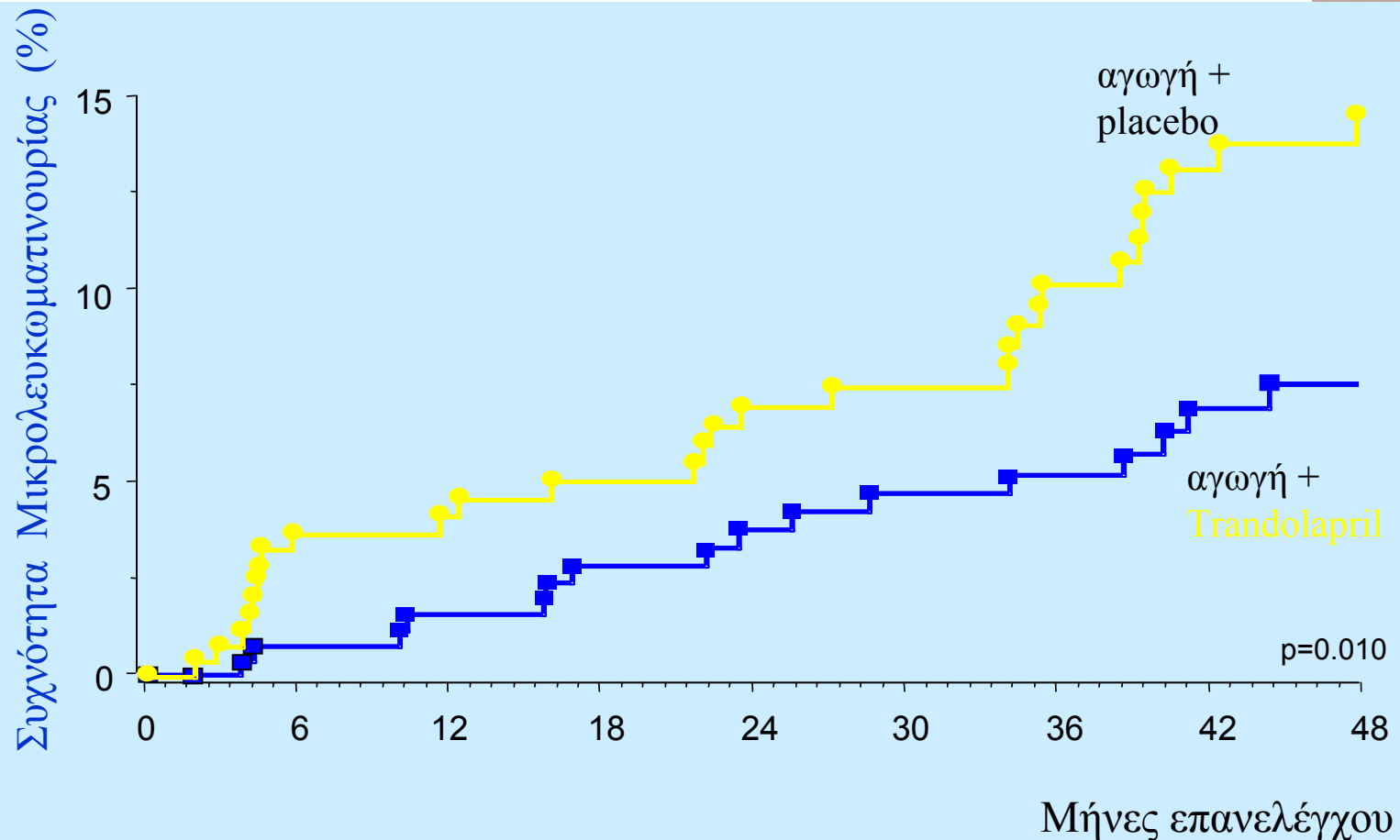


Επίδραση ACEI σε πρωτεϊνουρικούς ασθενείς με ΣΔ-2

Decline GFR Investigator	year	n	Treatment	FollowUp				
				(yrs)	Proteinuria			(ml/min/y)
Walker et al	[’92]	86	ACEI vs conv	3	↓↓		↓	3.0 4.1
Lebovitz et al	[’94]	46	ACEI vs conv	3	↓		→	6.4 9.6
Bakris et al	[’96]	52	ACEI vs CA vs BB	5	↓↓	↓↓	↓	1.0 1.4 3.3
Nielsen et al	[’97]	36	ACEI vs BB	3	↓↓		→	7.0 6.5
Estacio et al	[’00]	83	ACEI vs CA	5	↓		↓	5.5 5.5
Fogari et al	[’99]	51	ACEI vs CA	2	↓↓		↓	2.0 1.2

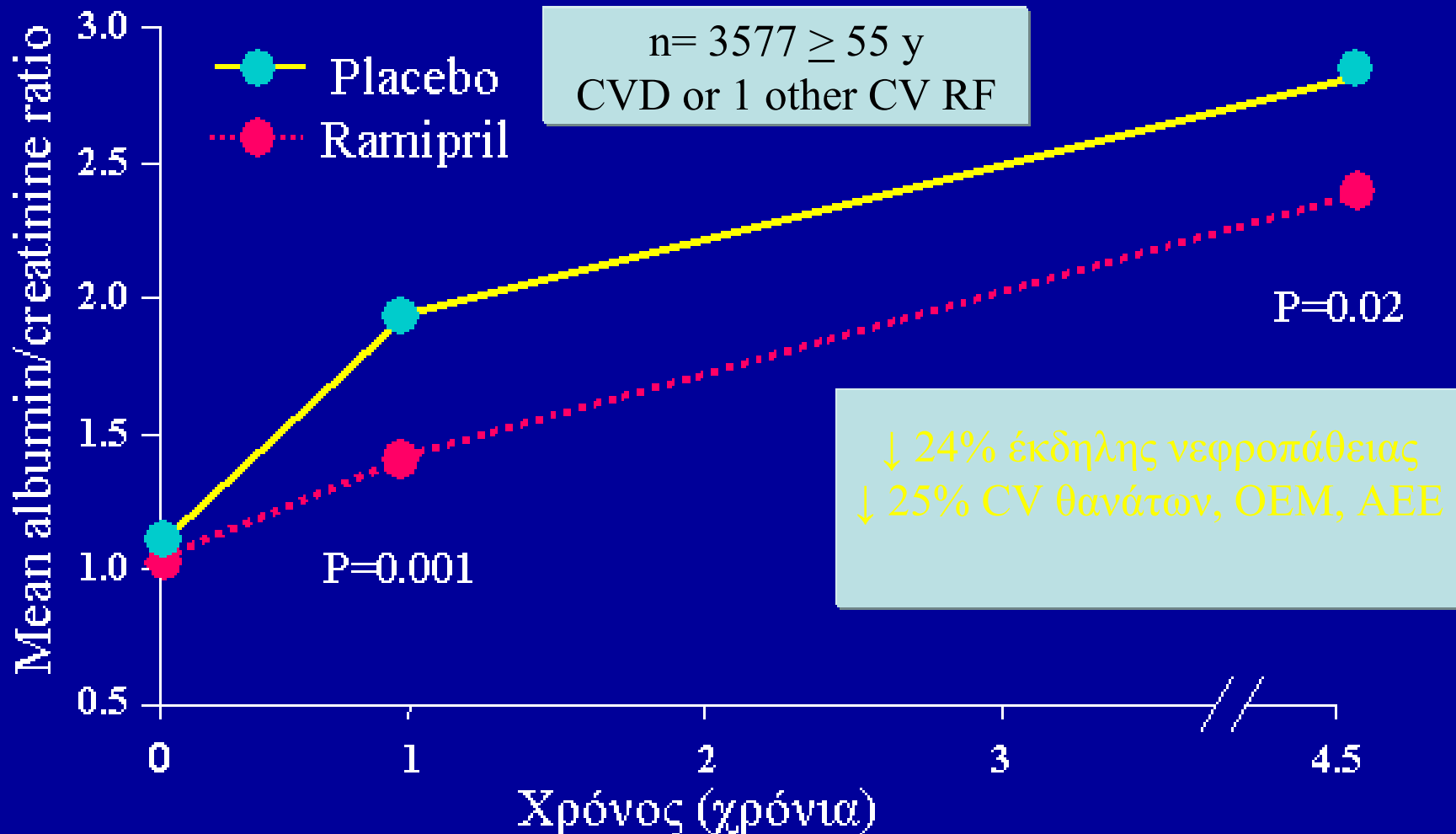
Η μέση ετήσια μείωση του GFR χωρίς θεραπεία είναι 12 ml/min

ACE-I σε ΣΔ-II με νορμολευκωματινουρία: Πρόληψη μικρολευκωματουρίας



BENEDICT Bergamo Nephrologic Diabetes Complication Trial
Ruggenti P et al. New Engl J Med 2004; 351: 1941-51.

MICRO-HOPE: οφέλη α-MEA στην μικρολευκωματινουρία στον ΣΔ-II

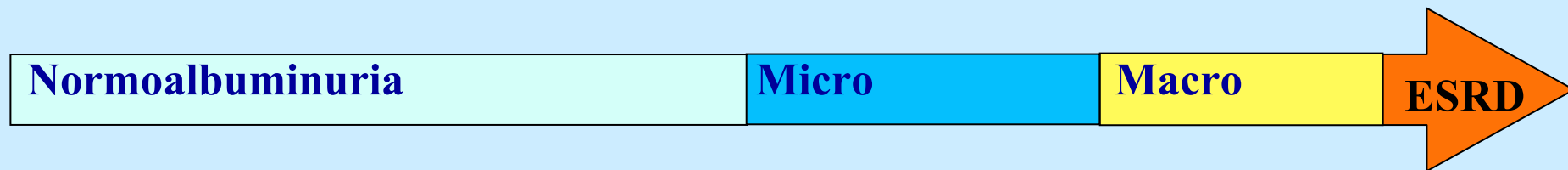


ΕΞΕΛΙΞΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΔ-ΤΥΠΟΥ II

BENEDICT

IRMA 2

**RENAAL
IDNT**



0

13

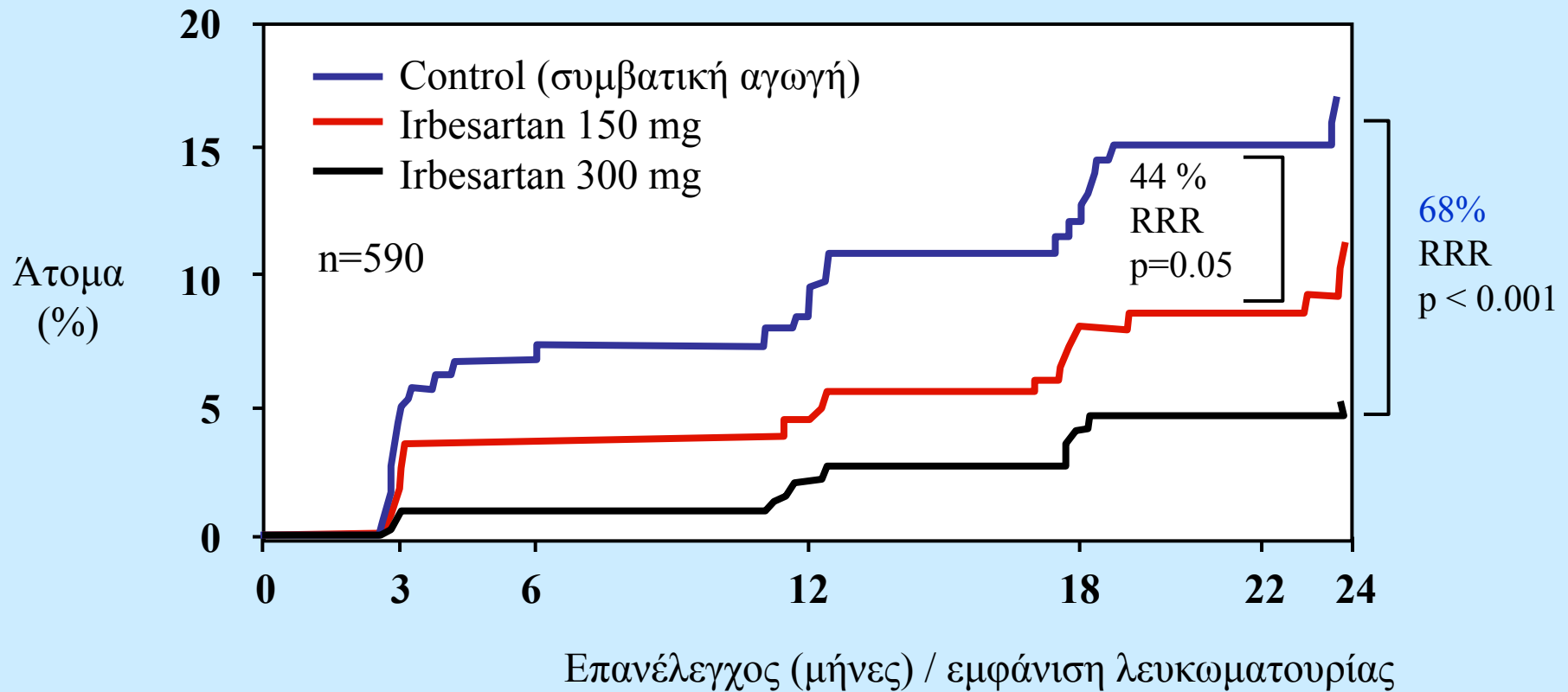
18

25

Διάρκεια ΣΔ (έτη)

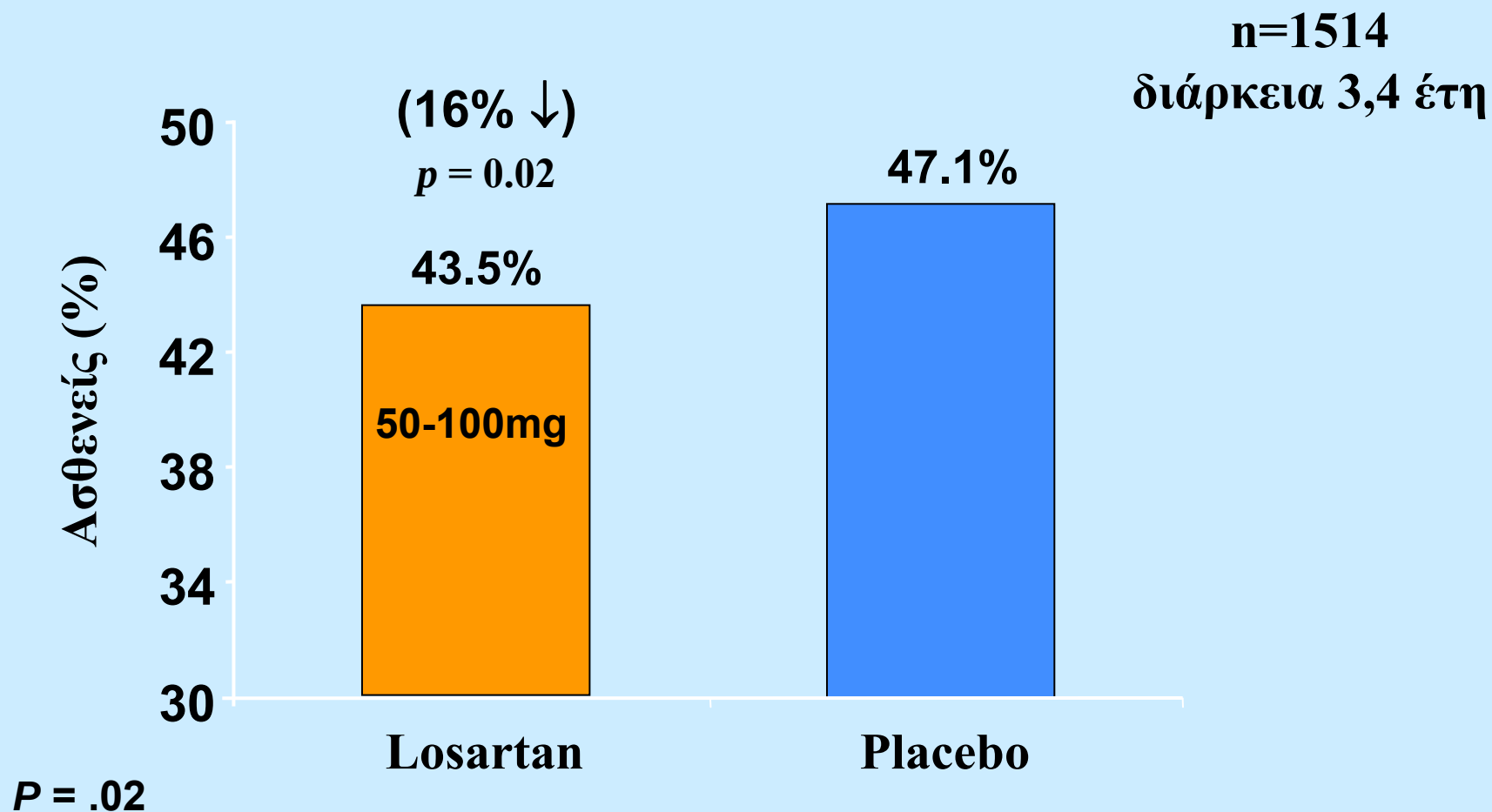
IRMA 2

Πρόληψη εξέλιξης μικρολευκωματουρίας σε λευκωματουρία/έκδηλη νεφροπάθεια

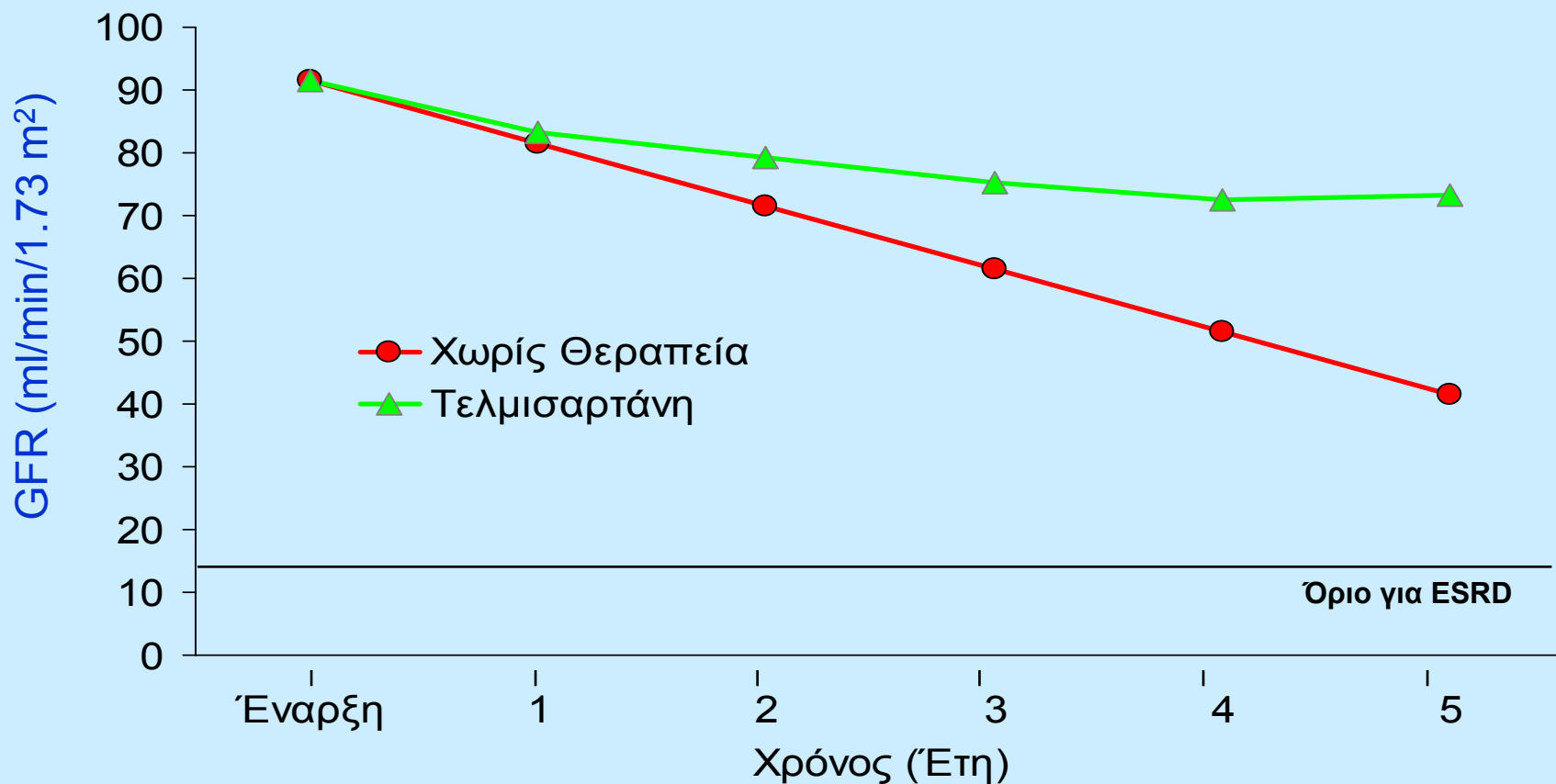


RENAAL : εξέλιξη νεφρικής βλάβης / λευκωματουρίας

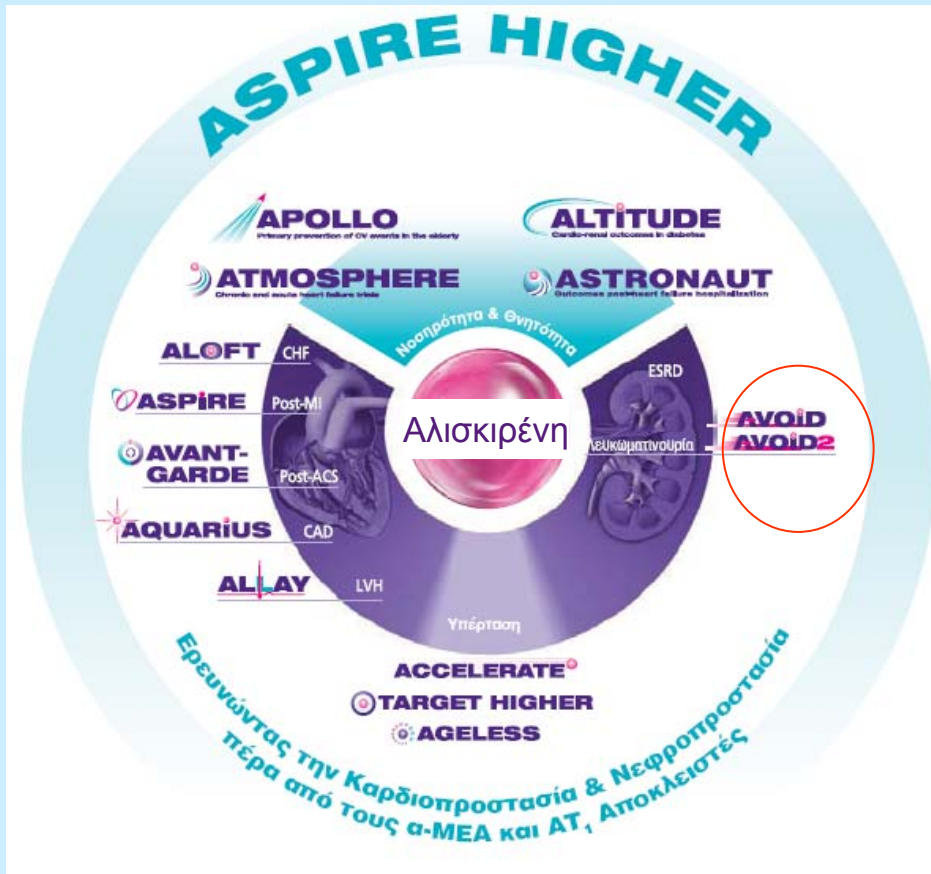
Χρόνος διπλασιασμού κρεατινίνης, ESRD ή Θάνατος



Λιγότερη μείωση GFR σε σχέση με την πρόβλεψη χωρίς θεραπεία



Μελέτες οργανοπροστασίας με αλυσκιδέννη

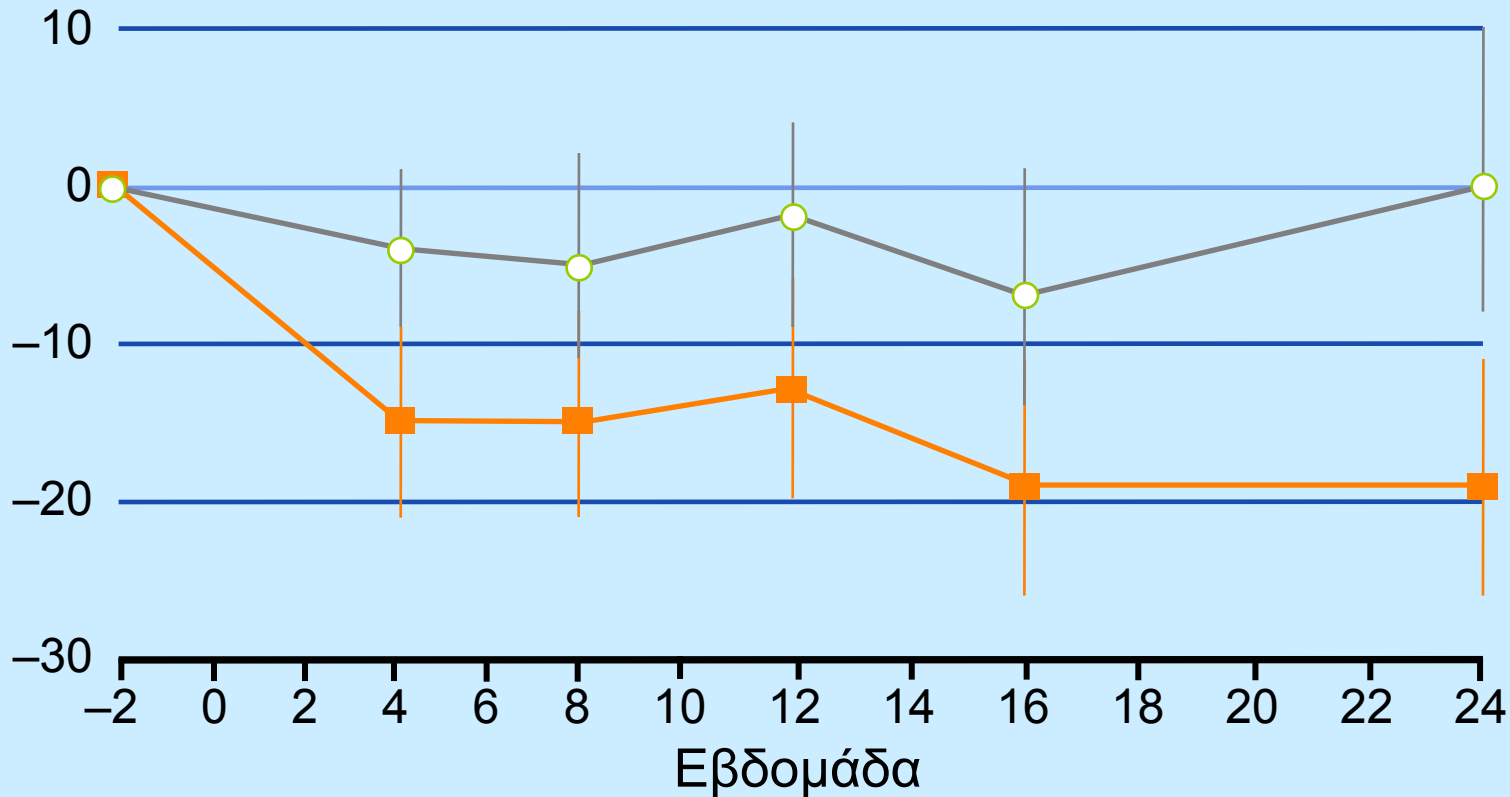


- Το πρόγραμμα ASPIRE HIGHER είναι ένα δετές πρόγραμμα κλινικών μελετών (4 κατηγοριών: καρδιοπροστασίας ► ALOFT, ASPIRE, AVANT-GARDE, ALLAY, AQUARIUS, νοσηρότητας & θνητότητας ► **ALTITUDE**, ATMOSPHERE, ASTRONAUT, APOLLO) που αξιολογεί τα πιθανά οφέλη της χορήγησης αλυσκιδέννης, πέρα από τα οφέλη της θεραπείας με α-MEA & AT1 αποκλειστές. Συνολικά θα συμμετέχουν > 35.000 ασθενείς και θα αξιολογηθεί πέρα από την μείωση της ΑΠ και η βελτίωση της καρδιακής & νεφρικής λειτουργίας

Η Αλισκιρένη προκαλεί μεγαλύτερη ελάττωση των αρχικών τιμών του λόγου UACR vs placebo

Γεωμετρική μέση μεταβολή των αρχικών τιμών λόγου UACR(%)

n=599



Λοσαρτάνη 100 mg και βέλτιστη αντιυπερτασική θεραπεία +

—■— Rasilez

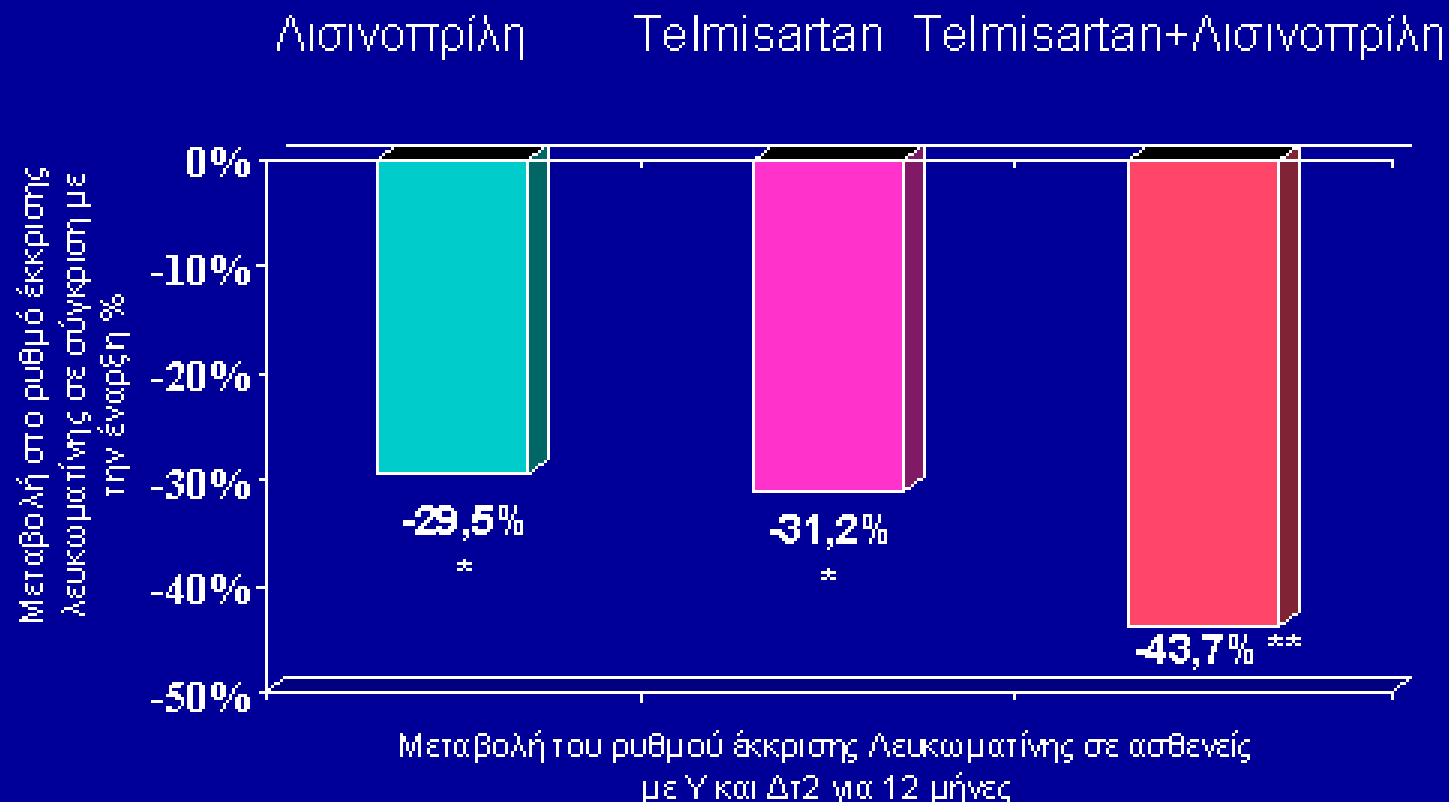
—○— Εικονικό φάρμακο

Ως αρχικές τιμές ορίστηκαν αυτές κατά την Εβδομάδα -2

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μεταβολή των γεωμετρικών μέσων τιμών (95% CI)

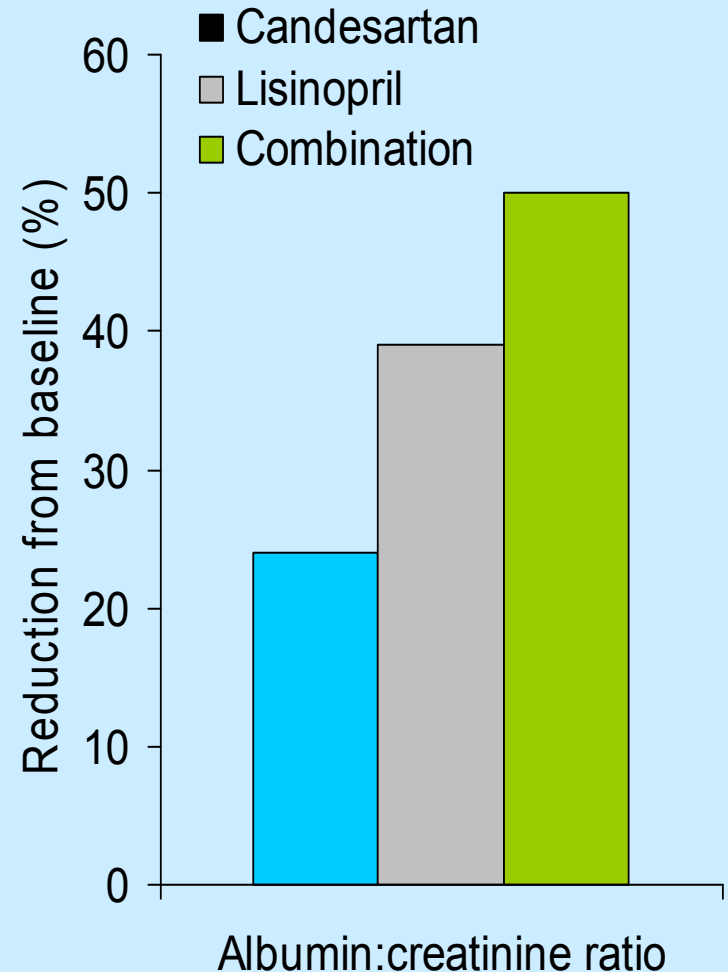
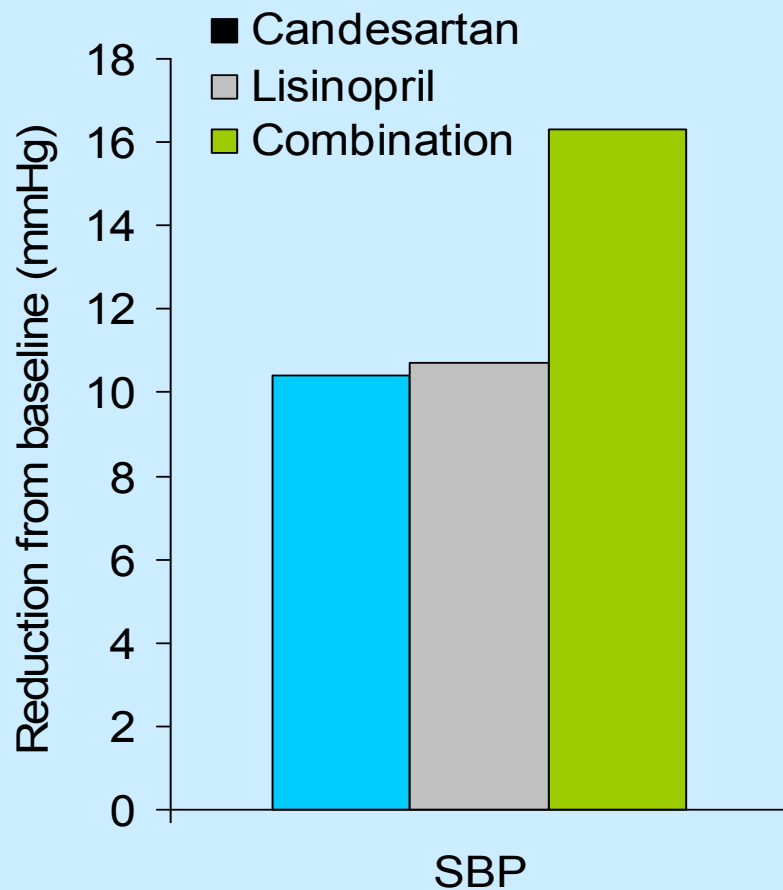
Parving et al. 2007

Σύγκριση α-MEA με AT₁ αποκλειστή

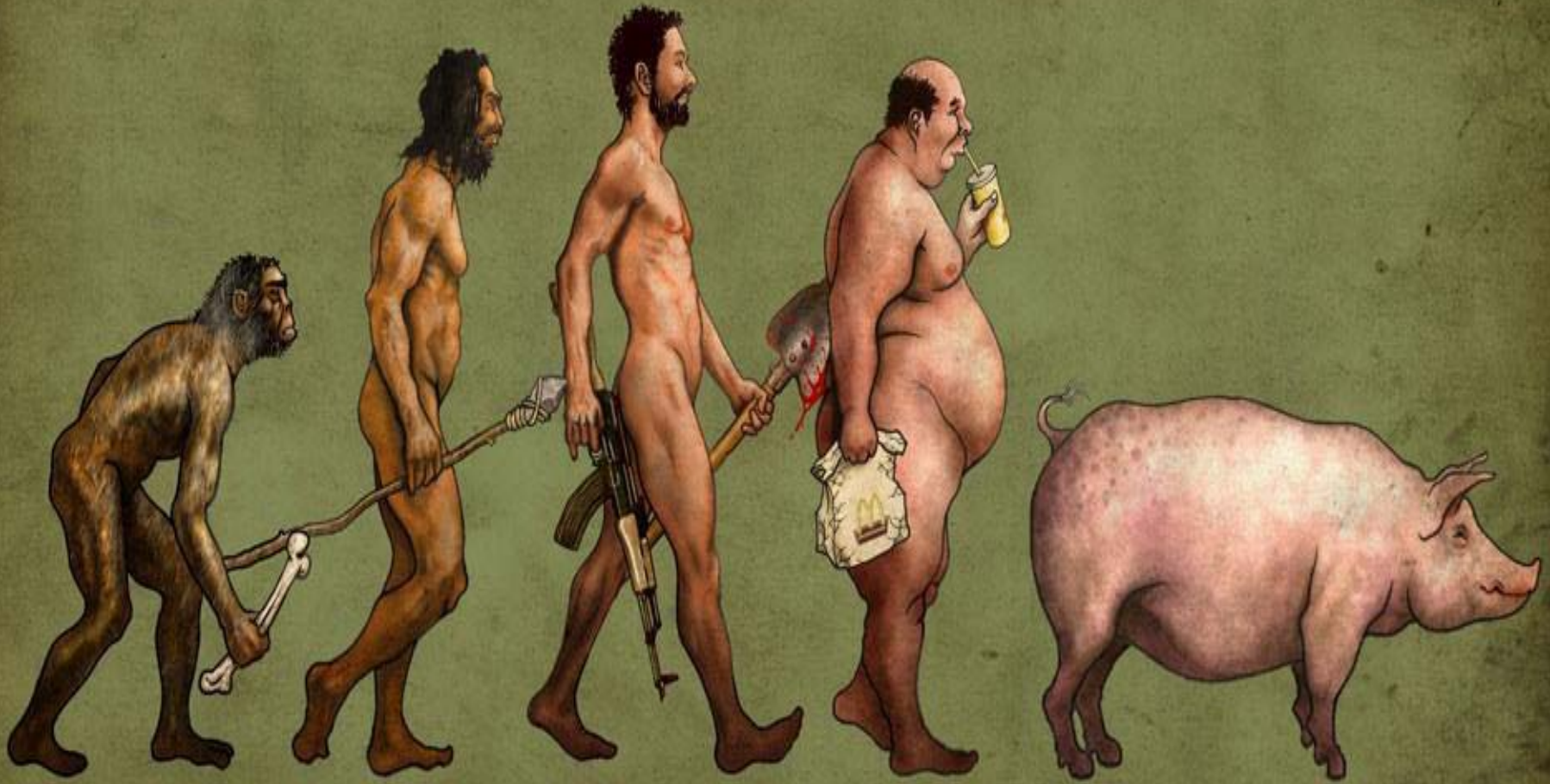


* $p < 0.01$, ** $p < 0.001$ σε σύγκριση με τις τιμές έναρξης

Η συνδυασμένη θεραπεία με AT-1 ανταγωνιστή και α-ΜΕΑ προσφέρει πρόσθετα οφέλη – CALM study



“ Ο ενθουσιασμός είναι ο πυρετός της λογικής”
Βίκτωρ Ουγκώ



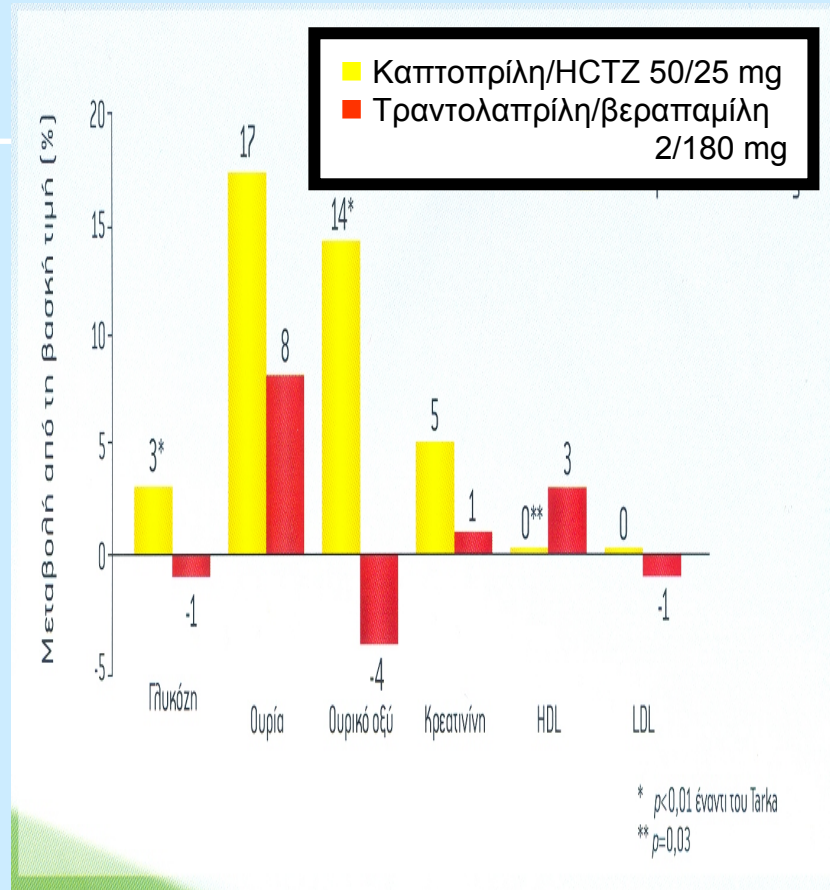
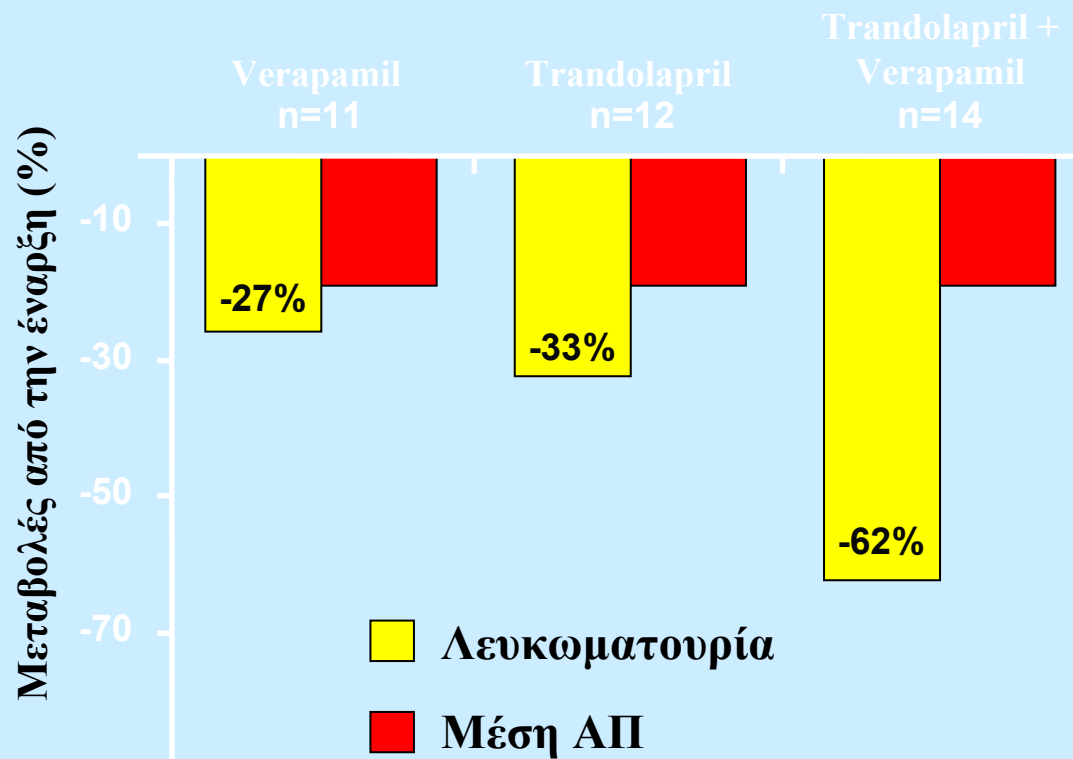
Ερωτήματα που ανέκυψαν μετά την HOPE

- Στη μελέτη HOPE αποδείχθηκε ότι η αγωγή με τον α-MEA ραμιπρίλη μειώνει τους CV θανάτους, ΕΜ, ΑΕΕ & νοσηλεία για ΚΑ σε ασθενείς υψηλού CV κινδύνου (ακόμη και νορμοτασικούς), χωρίς δυσλειτουργία ΑΡ κοιλίας ή ΚΑ. Επίσης μείωσε τον κίνδυνο επιπλοκών που σχετίζονται με ΣΔ.
- Ωστόσο, το 15 – 25% των ασθενών παρουσιάζουν δυσανεξία στους α-MEA
- Με βάση το γεγονός, ότι το όφελος της θεραπείας με τον α-MEA, Ραμιπρίλη ήταν πέραν της μείωσης της ΑΠ (μέση μείωση ΑΠ 3 / 1 mmHg), καθώς οι υπερτασικοί ασθενείς ήδη λάμβαναν αποτελεσματικές θεραπείες (ασπιρίνη, υπολιπιδαιμικά, β-αποκλειστές) και σε ποσοστό περίπου 50% δεν ήταν υπερτασικοί κατά την έναρξη της μελέτης, ανέκυψε το ερώτημα εάν ένας AT₁ αποκλειστής (τελμισαρτάνη) θα αποδειχθεί το ίδιο αποτελεσματικός και σαφώς καλύτερα ανεκτός.
- Είναι ο συνδυασμός ανώτερος;

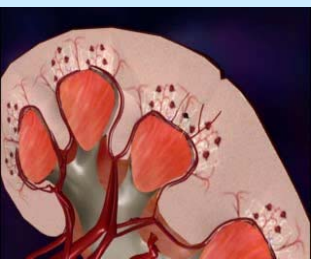
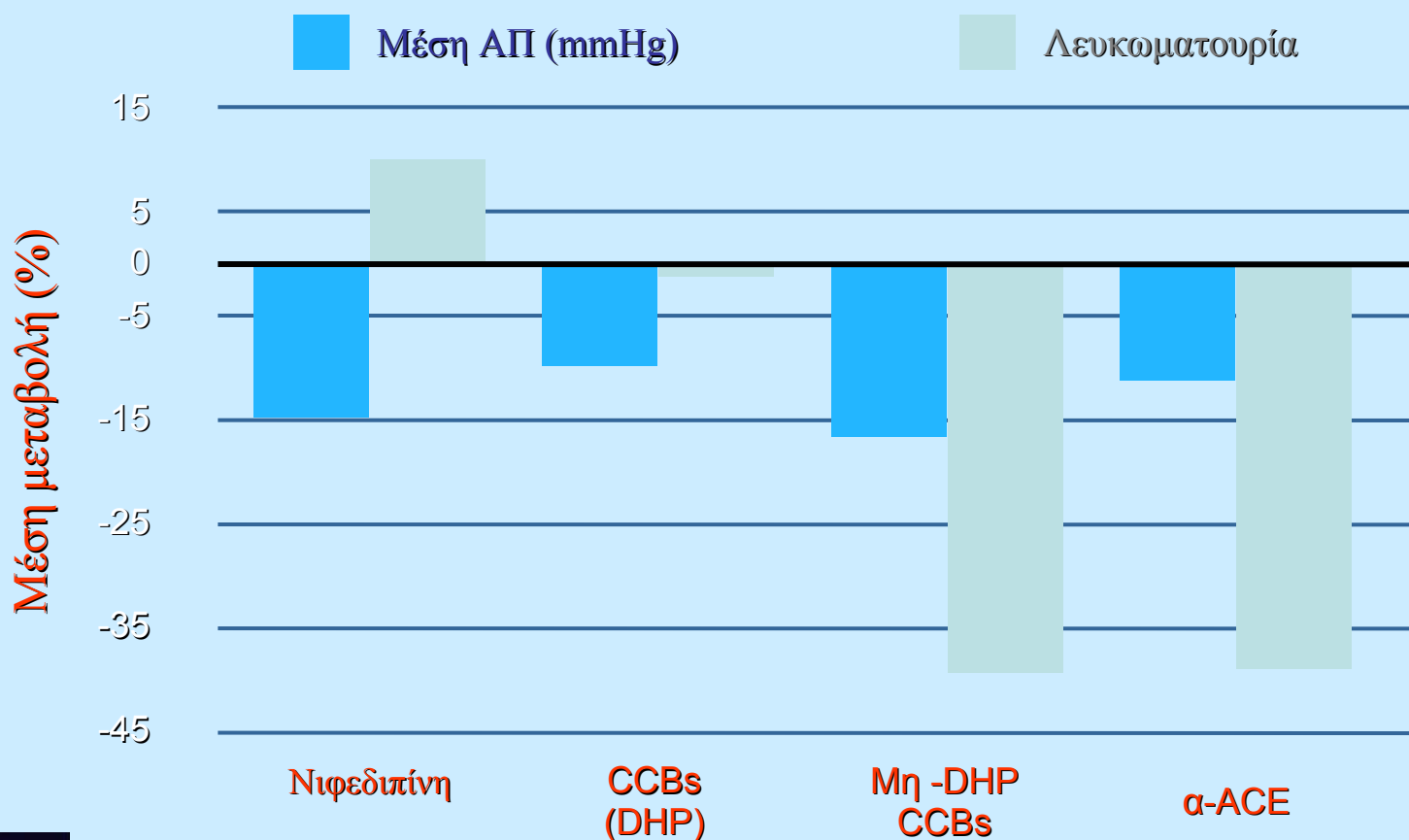
ΠΛΗΡΗΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΣΡΑΑ. ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΗ ΟΡΓΑΝΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ;

- Ο πλήρης αποκλεισμός του ΣΡΑΑ με χορήγηση συνδυασμού α-ΜΕΑ και ΑΤ1 αποκλειστού, αποτελεί μία ελκυστική προς μελέτη θεραπευτική εφαρμογή στην κατεύθυνση επιπλέον οφέλους σε ασθενείς με αυξημένο CVR.
- Παρότι τα αποτελέσματα της μελέτης ONTARGET (τον Απρίλιο του 2008) με χορήγηση τελμισαρτάνης και ραμιπρίλης δεν επιβεβαίωσαν την υπόθεση της χορήγησης συνδυασμού για πλήρη αναστολή του ΣΡΑΑ, πρόσφατη μετα-ανάλυση 49 μελετών σε > 6.000 ασθενείς, αποκάλυψε σαφέστερη οργανοπροστασία, με μεγαλύτερη μείωση της πρωτεΐνουρίας. Στους ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό έναντι μονοθεραπείας.

Υπεροχή συνδυασμού α-MEA/ARB + ανταγωνιστή Ca^{++} στις μεταβολικές παραμέτρους & τη μείωση της λευκωματουρίας



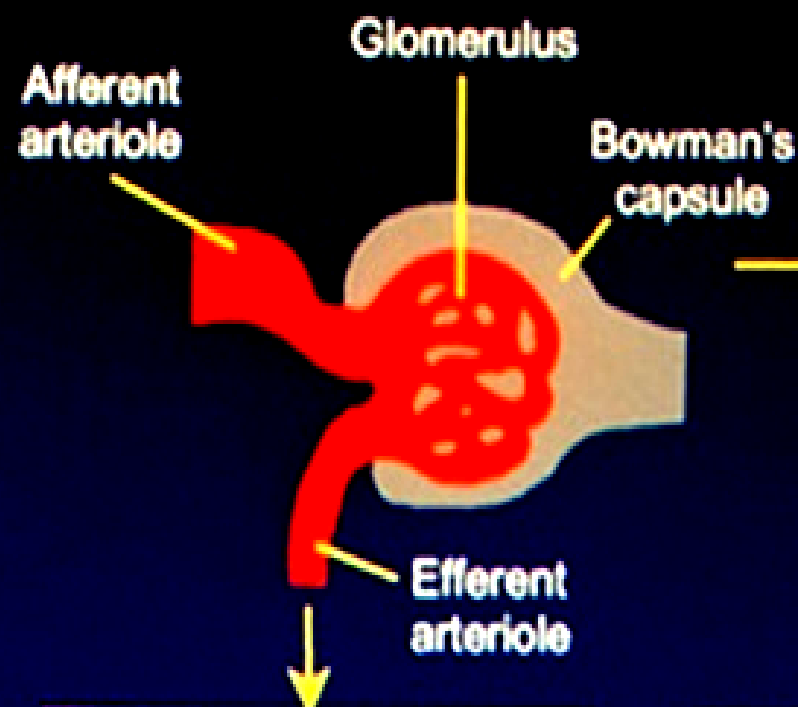
Αντιϋπερτασική αγωγή σε σχέση με λευκωματουρία σε διαβητικούς-υπερτασικούς με πρωτεϊνουρία $\geq 500\text{mg} / 24\text{h}$



Mechanistic rationale for calcium channel blockers in diabetes

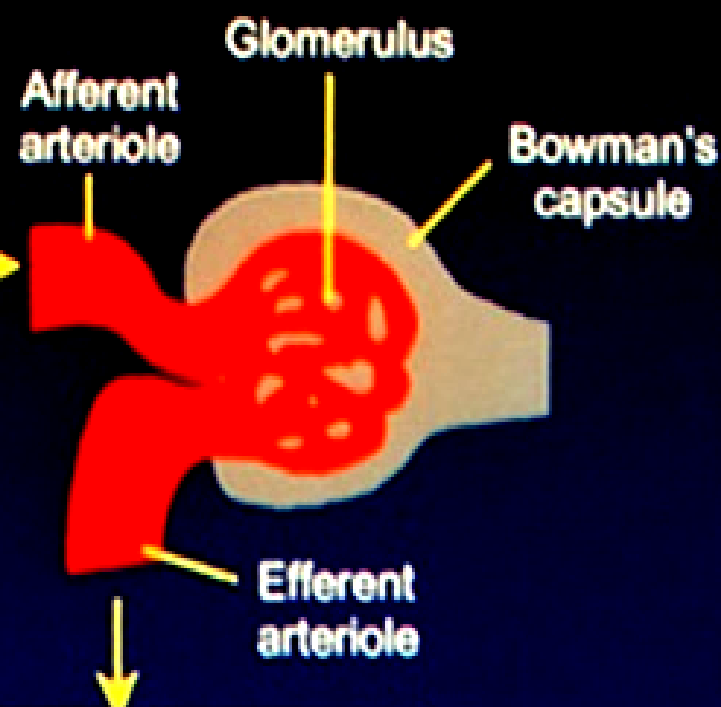


Dilation of: **Afferent arteriole only**



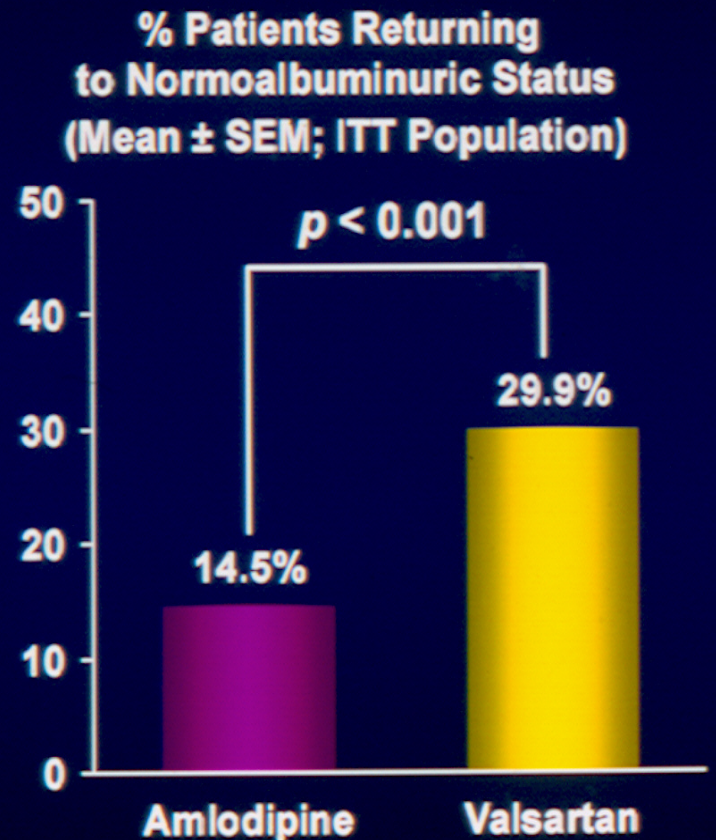
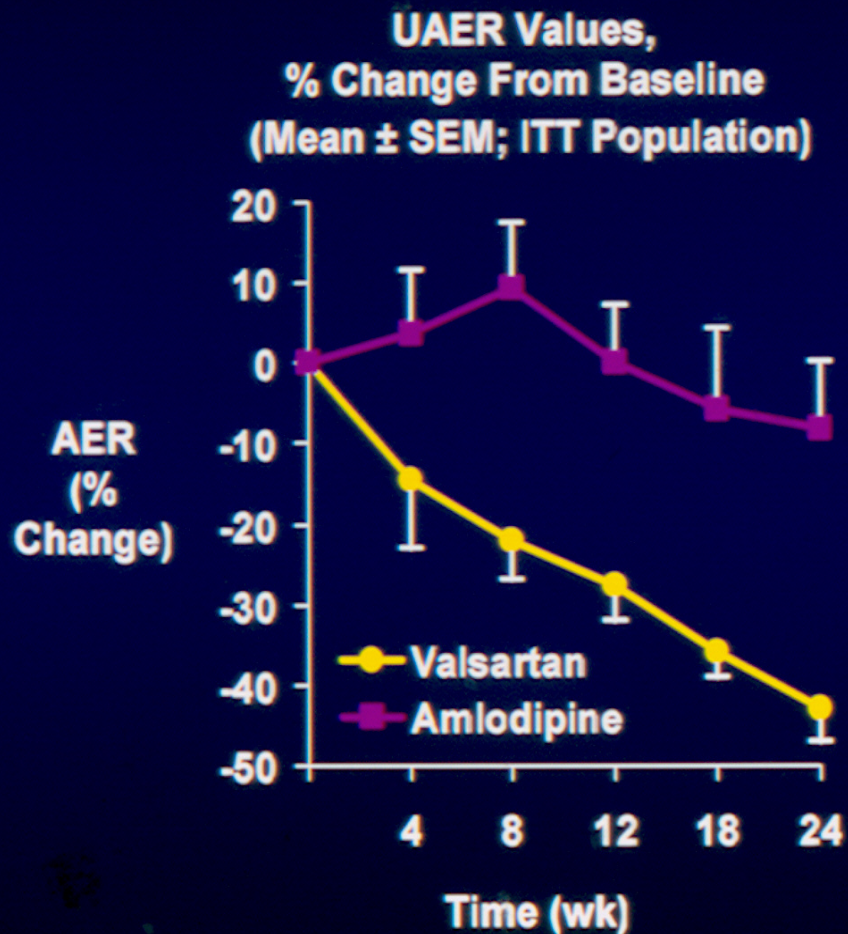
↑ Glomerular pressure
↑ Albumin excretion rate
e.g. *nifedipine*

Dilation of: **Both afferent and efferent arteriole**

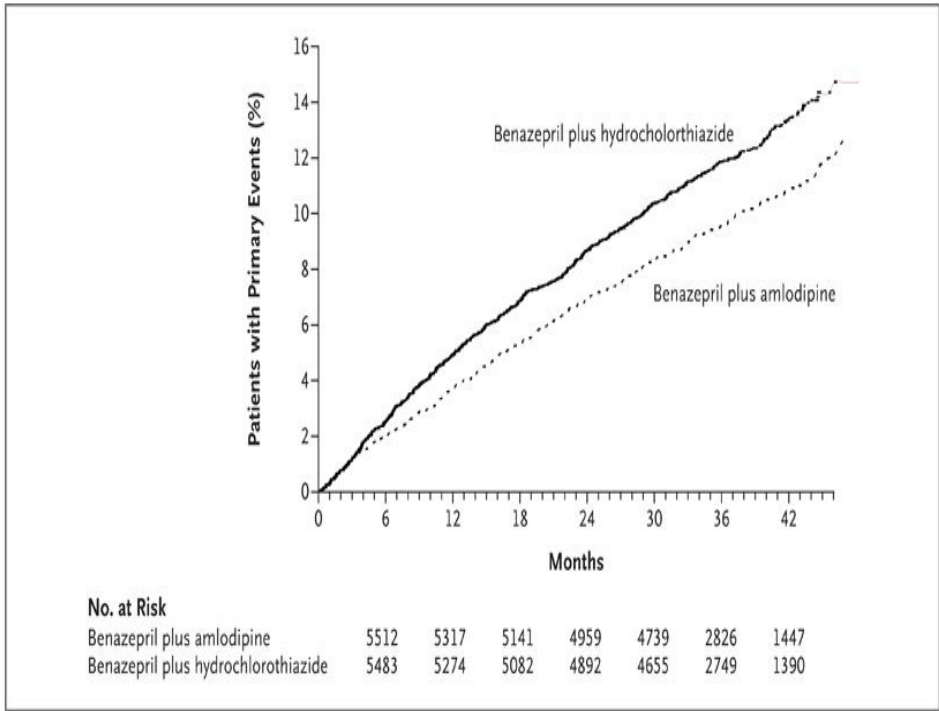
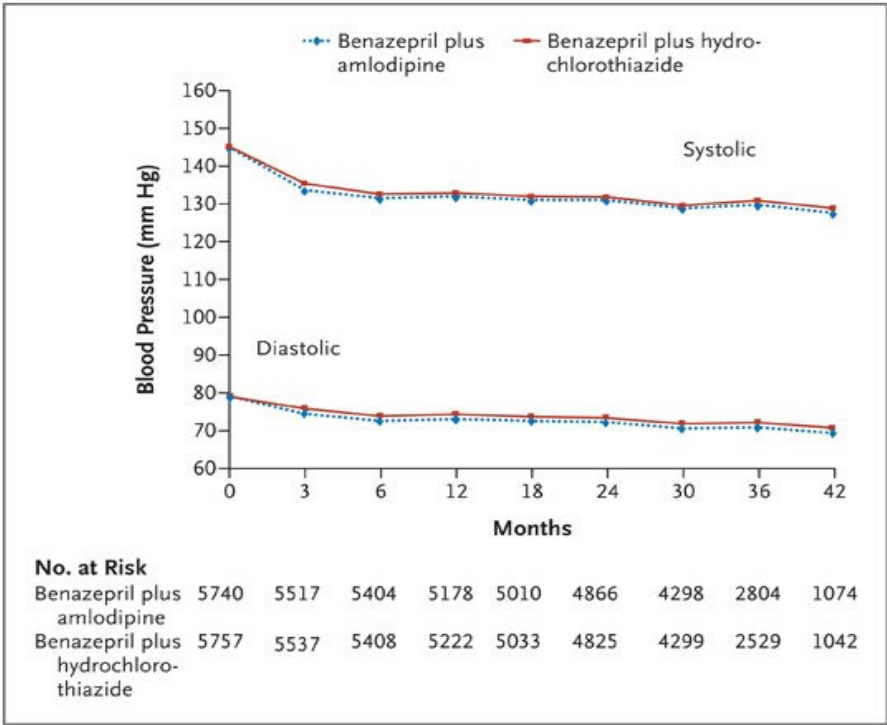


↓ Glomerular pressure
↓ Albumin excretion rate
e.g. *diltiazem, verapamil*

MARVAL Results (for the Same Level of BP Reduction)



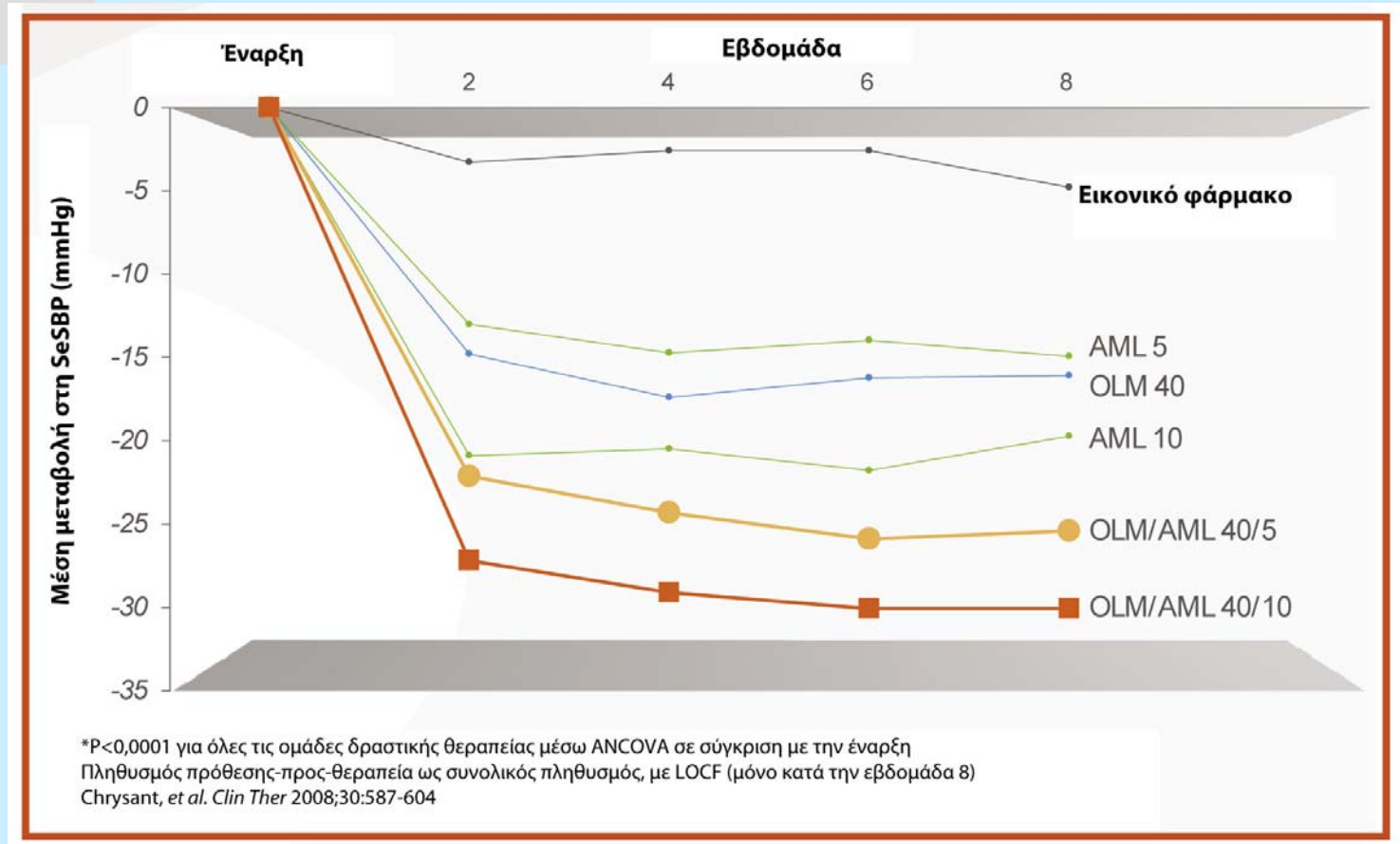
ACCOMPLISH:



Aml/benaz: 131,6/73,3 vs
HCTZ/benaz: 132,5/74,4 ($p<0,001$)

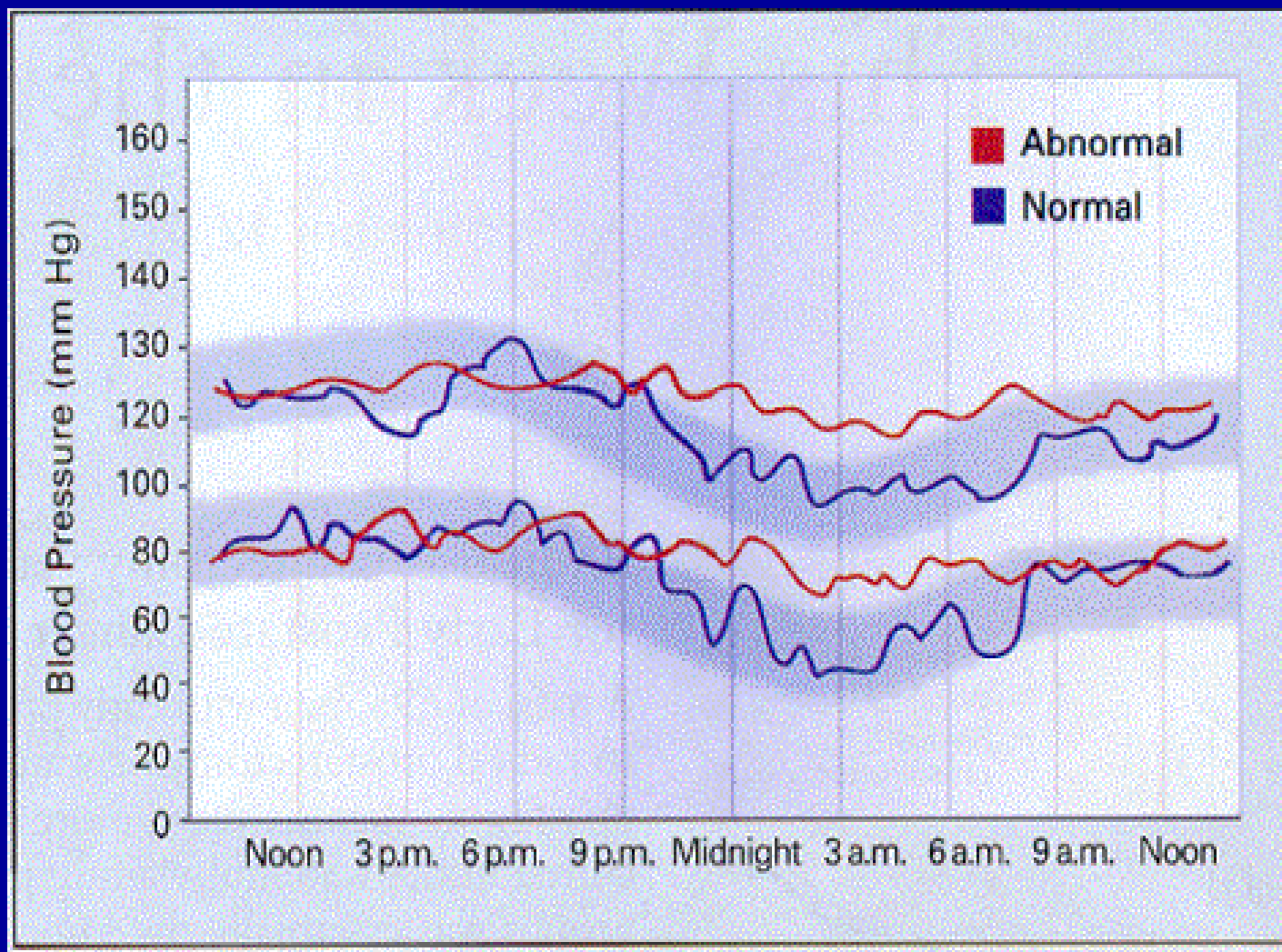
Combined endpoint Aml/benaz: 9,6% vs
HCTZ/benaz: 11,8%. Relative risk
reduction 20% ($p<0,001$)

COACH

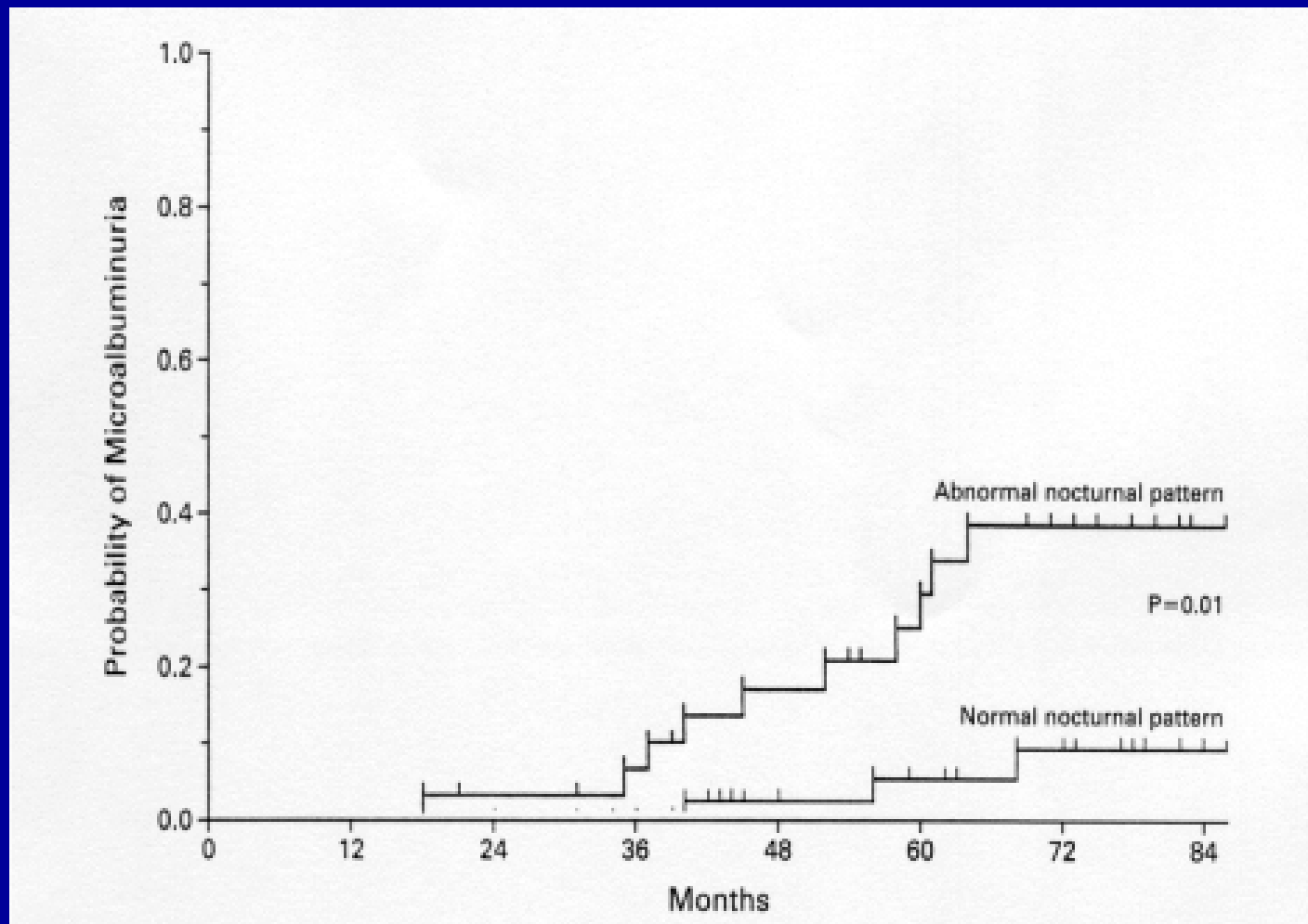


- Olmesartan/amlodipin combination controlled BP regardless of age, ethnicity, presence of **DM** or severity of hypertension.
- Moreover, **> 70%** of patients achieved BP targets with an olmesartan/amlodipine based regimen.

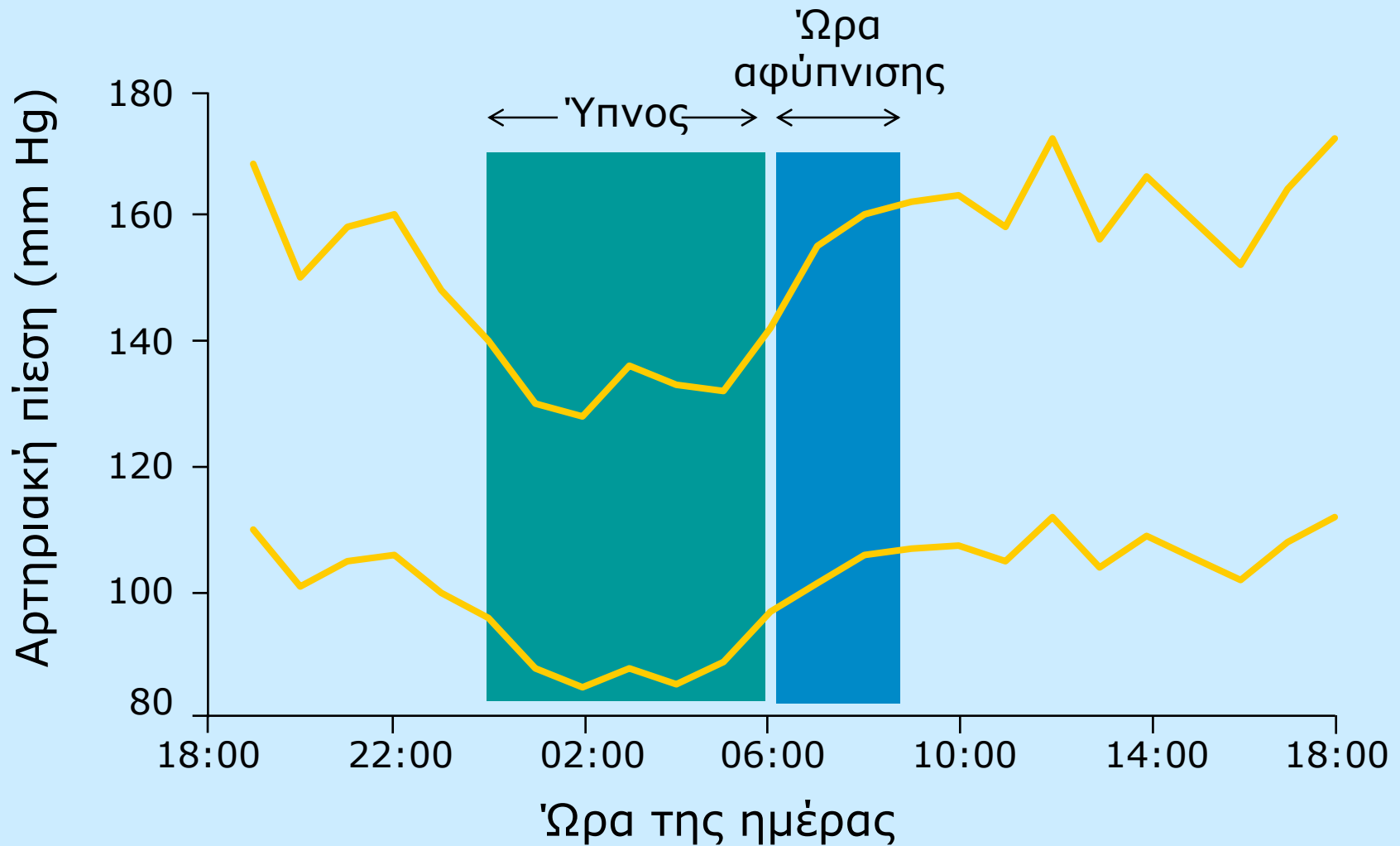
Κιρκάδιος ρυθμός ΑΠ



Επίπτωση μεταβολών ΑΠ στην εμφάνιση ΔΝ σε διαβητικούς ασθενείς



Η απότομη πρωινή αύξηση της ΑΠ 24ωρο προφίλ ΑΠ



Η απότομη πρωινή αύξηση της ΑΠ συμπίπτει με την ώρα αιχμής των καρδιαγγειακών επιπλοκών

Η επίπτωση του ΑΕΕ αυξάνεται κατά περίπου 60% τις πολύ πρωινές ώρες

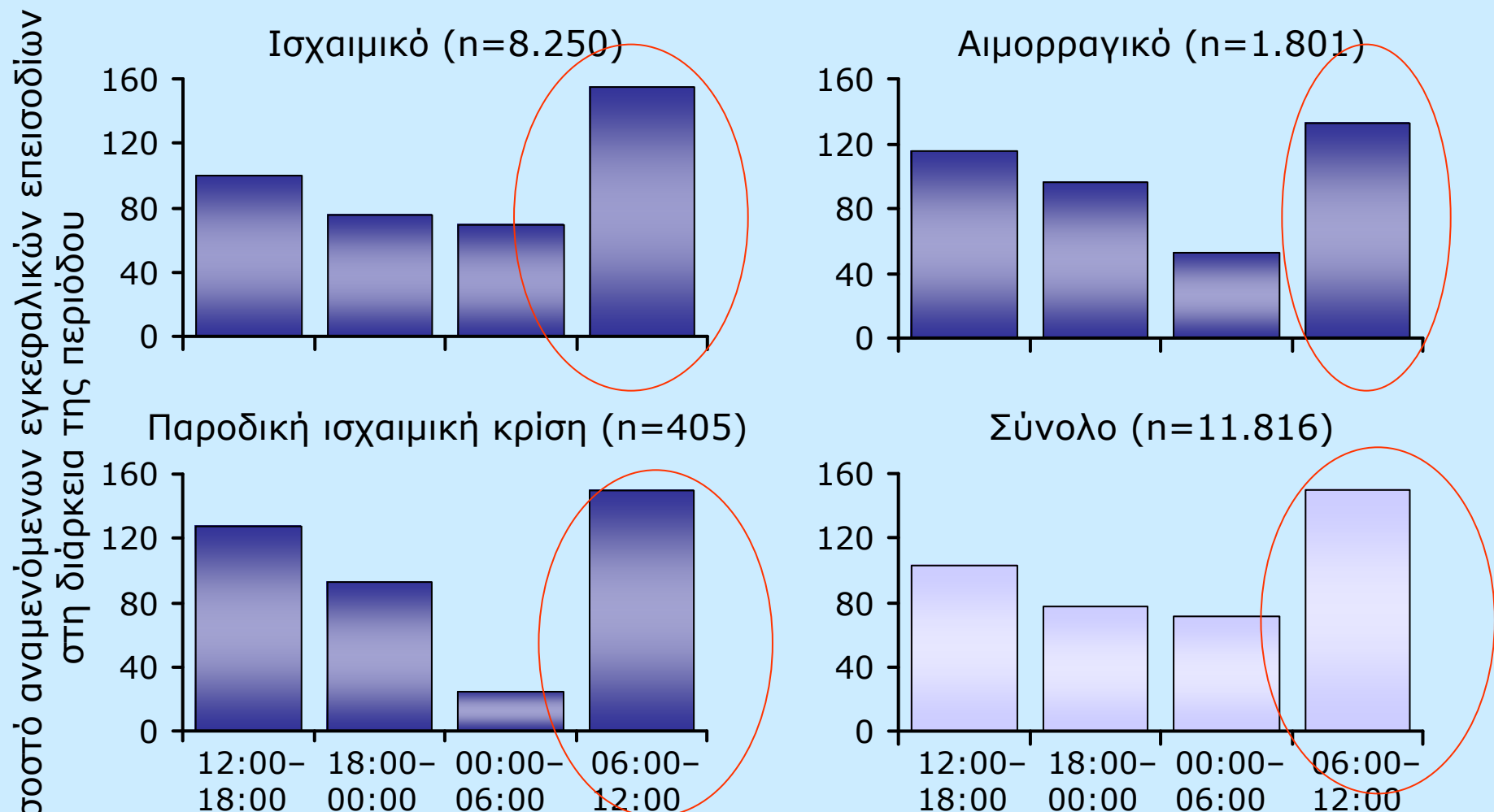
- Αιφνίδιος θάνατος
- Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου
- Τυπική στηθάγχη
- Σιωπηρή ισχαιμία
- Συνολικό ισχαιμικό φορτίο
- Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο
- Ασταθής στηθάγχη (02:00-04:00)
- Συνάθροιση αιμοπεταλίων

06:00-12:00

Η απότομη πρωινή αύξηση της ΑΠ

Αυξημένος κίνδυνος ισχαιμίας & αιμορραγικού Α.Ε.Ε.

Μεταανάλυση 31 δημοσιεύσεων σχετικά με τον κίρκαδικό ρυθμό εμφάνισης 11.816 ΑΕΕ

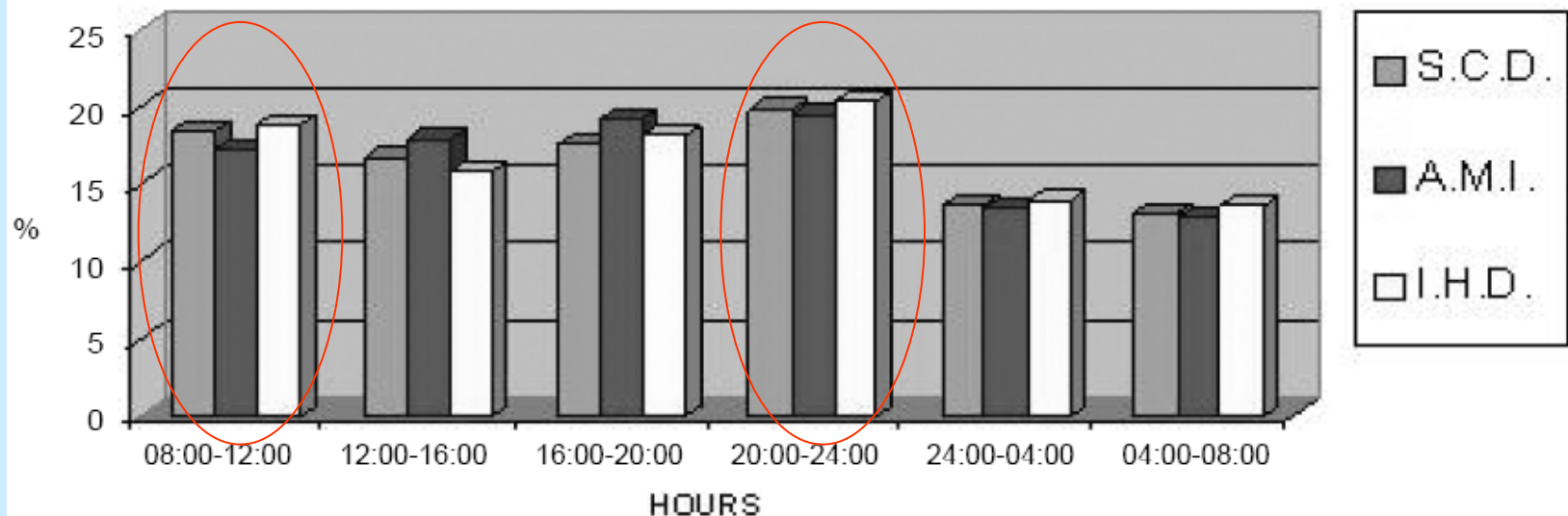


79% αύξηση της επίπτωσης του ΑΕΕ κατά την περίοδο 06:00-12:00

Circadian Rhythm in Sudden Cardiac Death: A Retrospective Study of 2,665 Cases

Christos Savopoulos, MD, PhD,* Antonios Ziakas, MD, PhD,*
Apostolos Hatzitolios, MD, PhD,* Chrysanthi Delivoria, MD,*
Andreas Kounanis, MD,* Stefanos Mylonas, MD,* Mathaios Tsougas, MD, PhD,†
and Dimitrios Psaroulis, MD, PhD,† *Thessaloniki, Greece*

Several studies have reported a circadian variation in sudden cardiac death. The aim of this study was to determine whether in northern Greece sudden cardiac death shows a circadian rhythm and/or a weekly and seasonal distribution. We studied 2,665 sudden deaths due to coronary heart disease from 13,832 sudden deaths that merited autopsy; 1,429 (53.6%) of them were due to acute myocardial infarction (AMI) and 1,236 (46.4%) to chronic ischemic heart disease (IHD). The time of death was determined on the basis of autopsy results and witness interviews. There was a circadian rhythm of sudden cardiac death ($p < 0.010$), with a low incidence during the hours 04.00–08.00 (13.1%) and an increased incidence during 20.00–24.00 (19.8%) ($p < 0.05$). Women did not show the same significant circadian variation. Time of occurrence of sudden cardiac death attributed either to AMI or to IHD showed a similar 24-hour distribution (lowest incidence during 04.00–08.00 hours, 12.8% and 13.5%, respectively, and higher during 20.00–24.00, 19.5% and 20.3%, respectively). Weekday distribution of sudden cardiac death showed a significant statistical variation ($p < 0.005$) with the highest frequency on Monday (21.1%) and the lowest on Sunday (7.5%). The same distribution was observed in men, whereas in women the lower frequency was also on Sunday but the higher was on Tuesday. Sudden cardiac death was evenly distributed over the months of the year, with the highest incidence in summer (27.3%) and the lowest in autumn (22%). Sudden cardiac death shows a circadian rhythm and a significant variation during the week.



Ημίσεια ζωή πλάσματος





Αποκλεισμός ΣΡΑΑ και νέο-εμφανιζόμενος ΣΔ

CAPP	καπτοπρίλη	άλλα φάρμακα	↓ 21%
HOPE	ραμιπρίλη	άλλα φάρμακα	↓ 33%
ALLHAT	λισινοπρίλη	χλωροθαλιδόνη	↓ 30%
ALLHAT	λισινοπρίλη	αμλοδιπίνη	↓ 27%

Αναστολή AT1 υποδοχέων (VALUE, ALPINE, SCOPE, LIFE, ↓ 23-38%):

Βελτίωση ευαισθησίας στην ινσουλίνη

- η A II εμπλέκεται στη μεταφορά της γλυκόζης, αναστέλλοντας τον μεταφορέα-4 της γλυκόζης στην κυτταρική μεμβράνη
- διέγερση πυρηνικών PPAR-γ υποδοχέων

& αυξημένη ροή αίματος στο πάγκρεας με απελευθέρωση ινσουλίνης.

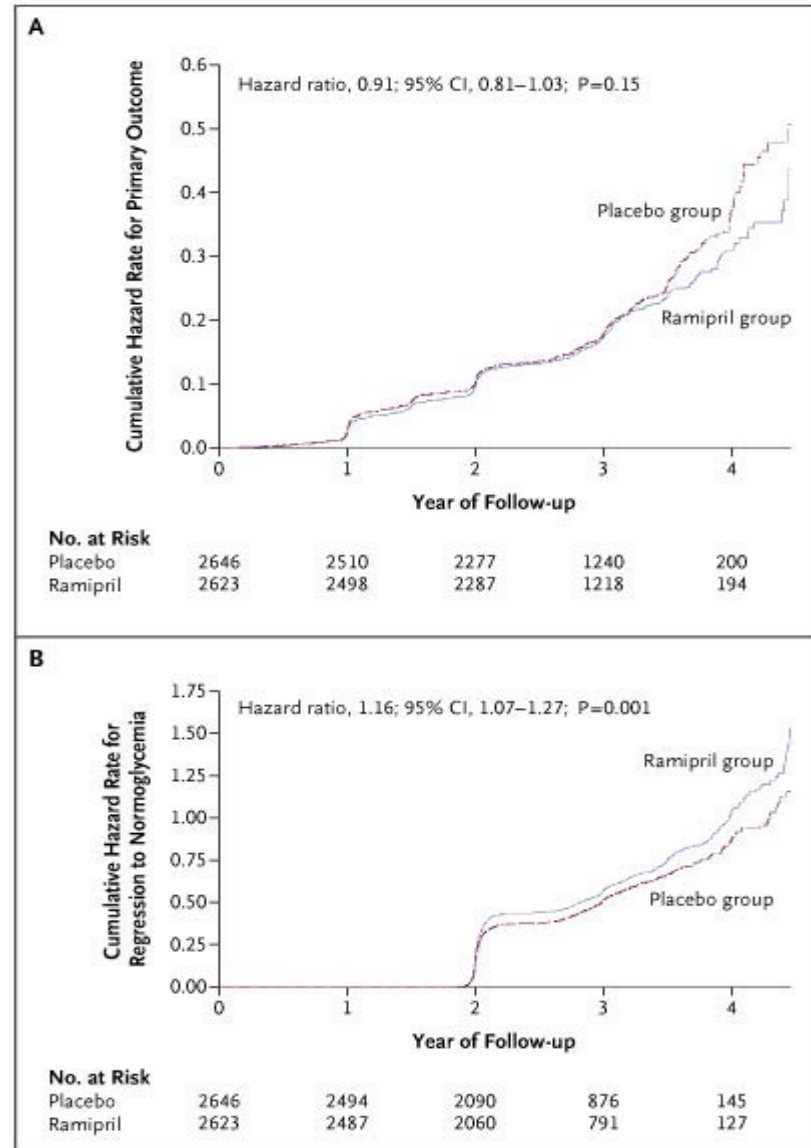
Dream Trial:

Among persons (n=5269)
with impaired fasting glucose levels or
impaired glucose tolerance, the use of
ramipril for 3 years

does not significantly reduce the
incidence of diabetes or death

but

does significantly increase
regression to normoglycemia



Συμβατική αγωγή: Επίδραση στον μεταβολισμό της γλυκόζης

β - αποκλειστές

- ΣΔ, δυσλιπιδαιμία, σχετική αντένδειξη → καρδιοεκλεκτικοί β_1
- Σε υψηλές δόσεις κανείς μόνο καρδιοεκλεκτικός
- Ένδειξη όταν συνυπάρχει ΣΝ

Διουρητικά

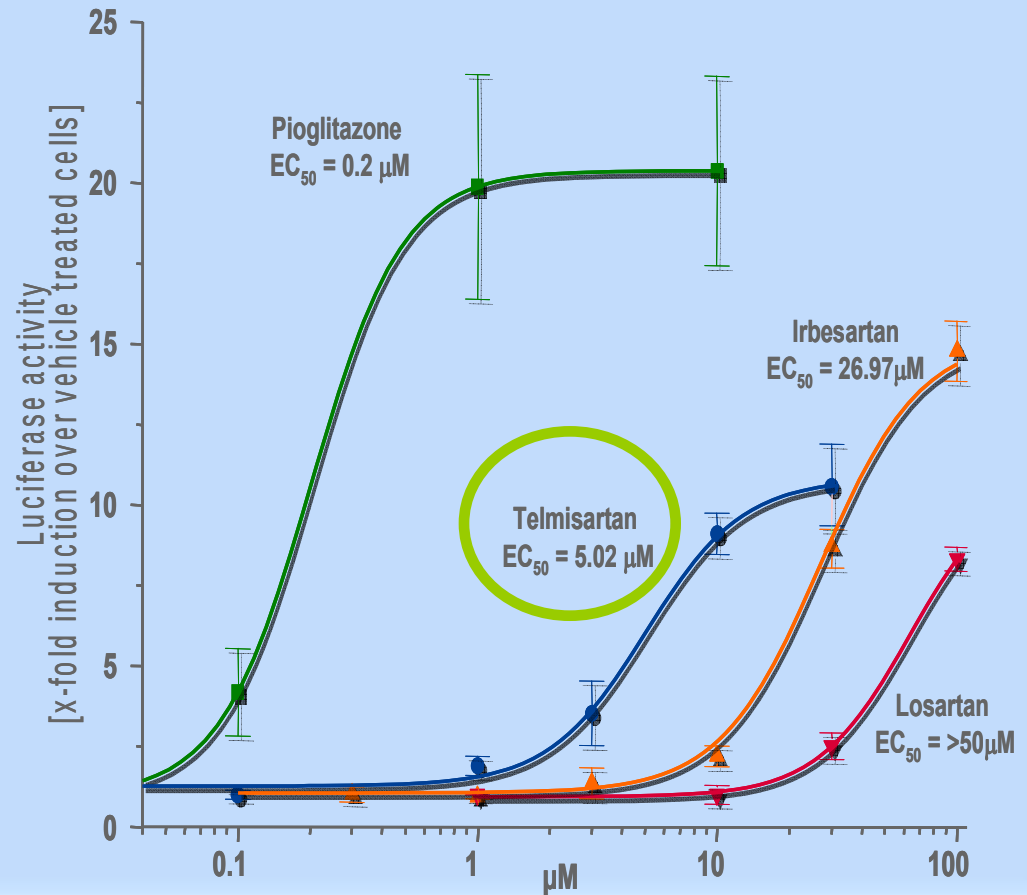
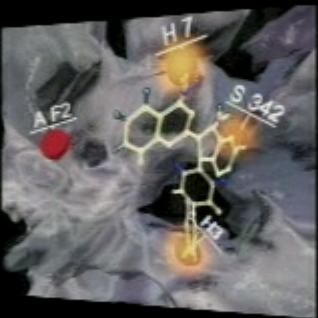
- Μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, αντίσταση στην ινσουλίνη, δυσλιπιδαιμία κυρίως σε μεγάλες δόσεις.
- 12.5 mg HCTH → χωρίς δυσμενή επίδραση
- ΣΔ → χαμηλές δόσεις

AT1 αποκλειστές: διέγερση των πυρηνικών PPAR-γ υποδοχέων

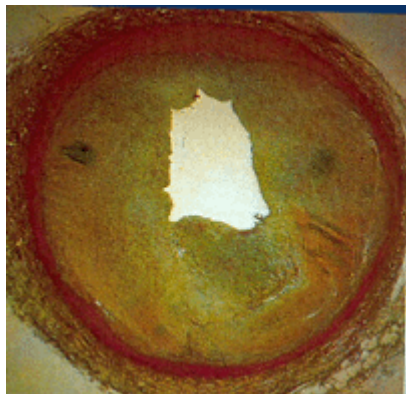
Η αυξημένη δραστηριότητα της A II και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία φαίνεται να είναι ο συνδετικός κρίκος μεταξύ ΑΥ & ΣΔ

Θεραπεία με τους AT1 έδειξε σημαντική μείωση του ποσοστού εμφάνισης νεοεμφανιζόμενου ΣΔ

Telmisartan

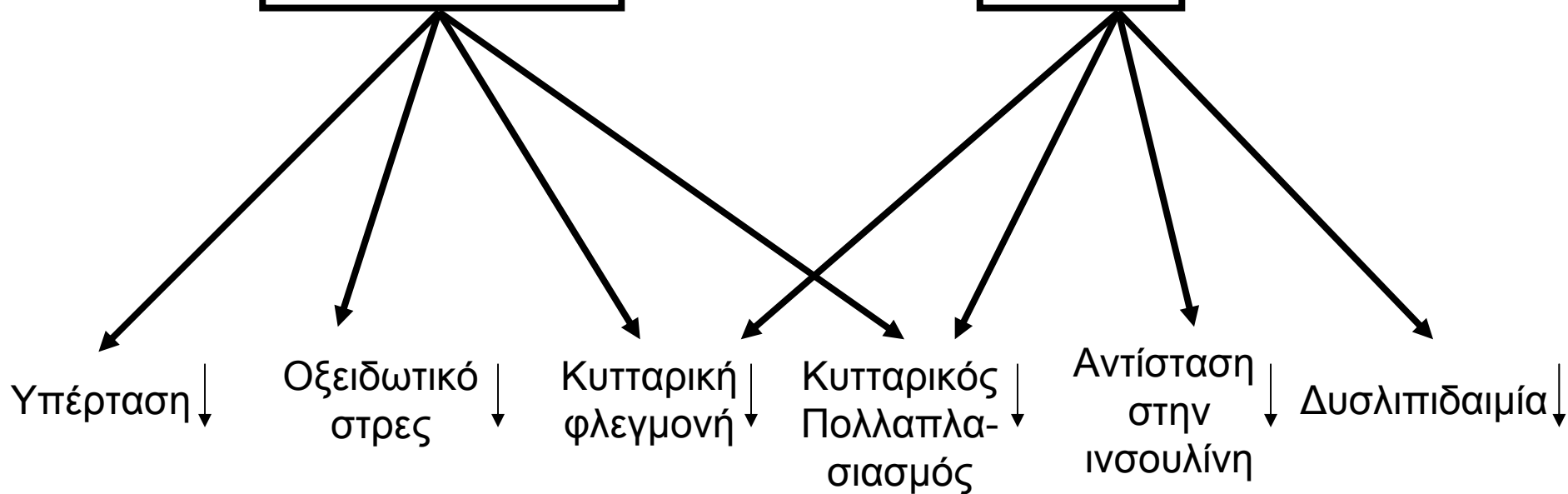


Αναστολή της Αθηροσκλήρωσης



Αγγειοτασίνη II

PPAR-γ



Επιλογή αντιϋπερτασικού ESC/ESH 2007

Κύηση	ΚΔ/ΣΛ, CCBs (μη DHP), β-,α/β- ή α ₁ - αποκλειστές
Μεμονωμένη ΣΑΥ (ηλικιωμένοι)	Διουρητικά, CCBs
Ασυμπτωματική αθηροσκλήρωση	α-MEA, CCBs
«Μεταβολικό σύνδρομο»	α-MEA, ARBs, CCBs
ΣΔ	α-MEA, ARBs
Περιφερική Αρτηριακή Νόσος	CCBs
Μικροαλβουμινουρία / Νεφρική δυσλειτουργία	α-MEA, ARBs
Τελικού σταδίου ΧΝΝ / Πρωτεϊνουρία	α-MEA, ARBs, διουρητικά αγκύλης
Υπερτροφία ΑΡ κοιλίας	α-MEA, ARBs, CCBs
Κολπική μαρμαρυγή	β-αποκλειστές, μη DHP-CCBs, α-MEA, ARBs
ΚΑ	Διουρητικά, β-αποκλειστές, α-MEA, ARBs ανταγωνιστές αλδοστερόνης
Στηθάγχη	β-αποκλειστές, CCBs
ΕΜ	β-αποκλειστές, α-MEA, ARBs
ΑΕΕ	όλα

Table 12. Clinical trial and guideline basis for compelling indications for individual drug classes

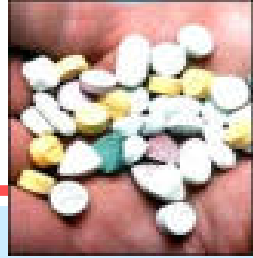
COMPELLING INDICATION*	RECOMMENDED DRUGS						CLINICAL TRIAL BASIS†
	DIURETIC	BB	ACEI	ARB	CCB	ALDO ANT	
Heart failure	●	●	●	●		●	ACC/AHA Heart Failure Guideline, ¹³² MERIT-HF, ¹³³ COPERNICUS, ¹³⁴ CIBIS, ¹³⁵ SOLVD, ¹³⁶ AIRE, ¹³⁷ TRACE, ¹³⁸ ValHEFT, ¹³⁹ RALES, ¹⁴⁰ CHARM ¹⁴¹
Postmyocardial infarction		●	●			●	ACC/AHA Post-MI Guideline, ¹⁴² BHAT, ¹⁴³ SAVE, ¹⁴⁴ Capricorn, ¹⁴⁵ EPHEsus ¹⁴⁶
High coronary disease risk	●	●	●		●		ALLHAT, ¹⁰⁹ HOPE, ¹¹⁰ ANBP2, ¹¹² LIFE, ¹⁰² CONVINCE, ¹⁰¹ EUROPA, ¹¹⁴ INVEST ¹⁴⁷
Diabetes	●	●	●	●	●		NKF-ADA Guideline, ^{88,89} UKPDS, ¹⁴⁸ ALLHAT ¹⁰⁹
Chronic kidney disease			●	●			NKF Guideline, ⁸⁰ Captopril Trial, ¹⁴⁹ RENAAL, ¹⁵⁰ IDNT, ¹⁵¹ REIN, ¹⁵² AASK ¹⁵³
Recurrent stroke prevention	●		●				PROGRESS ¹¹¹

Στρατηγική αντιϋπερτασικής θεραπείας στον ΣΔ



- Μεταβολή τρόπου ζωής ενθαρρύνεται ανεξάρτητα από την ΑΠ και διευκολύνει τη φαρμακευτική ρύθμιση: απώλεια βάρους, μείωση άλατος 3-6 gr/ημέρα (διαβητικοί κατά κανόνα αλατο-ευαίσθητοι), αλκοόλ & λιπαρών προς όφελος φρούτων και λαχανικών (λίπη < 25-35 % των θερμίδων- μονοακόρεστα ή πολυακόρεστα)
- Στόχος ΑΠ < 130/80 mmHg. Έναρξη αγωγής ΑΠ $\geq$ 140/90 mmHg. Εάν ΑΠ 130-139/80-89, προσπάθεια ρύθμισης με αλλαγή τρόπου ζωής για 3 μήνες.
- Η μείωση ΑΠ, ο βασικός στόχος ανεξάρτητα από την επιλογή αντιϋπερτασικού.
- 2-4 φάρμακα για επίτευξη της ΑΠ < 130/80 mmHg (πρώτο φάρμακο α-MEA ή AT1), < 125/75 mmHg σε λευκωματινουρία > 300 mg/dl

Στρατηγική αντιϋπερτασικής θεραπείας στον ΣΔ



- Εύρεση μικροαλβουμινουρίας σε ΣΔ -I και II ένδειξη έναρξης αντιυπερτασικής αγωγής, ιδιαίτερα με αποκλειστή του ΣΡΑΑ, ανεξαρτήτως τιμών ΑΠ
- Σε ΣΑΠ > 20 mmHg ή ΔΑΠ > 10 mmHg → έναρξη με 2 αντιϋπερτασικά (αΜΕΑ ή ΑΤ1 + χαμηλή δόση θειαζιδικού διουρητικού ή φουροσεμίδα αν GFR < 30)
- Στην επιλογή του φαρμάκου & της δόσης του, συνεκτίμηση φαρμακοκινητικών & άλλων ιδιοτήτων σε συνδυασμό με την ύπαρξη επιπλοκών ΣΔ, όπως νεφροπάθεια ή νευροπάθεια (ορθοστατική υπόταση, αντίληψη υπογλυκαιμίας, ΣΝ)
- Μέτρηση ΑΠ και σε όρθια θέση. Στους ηλικιωμένους σταδιακή μείωση λόγω διαταραχής αυτορρύθμισης.

Στρατηγική αντιϋπερτασικής θεραπείας στον ΣΔ



- Στην κύηση ΑΠ όχι $< 110/65$ mmHg, λόγω κινδύνου ελαττωμένης ανάπτυξης εμβρύου. Ενδείκνυνται κεντρικώς δρώντα ΣΛ, ανταγωνιστές Ca (μη DHP), β -, α/β - ή α_1 - αποκλειστές
- 24ωρη καταγραφή ΑΠ: σε ανθεκτική ΑΥ ή μη ρυθμιζόμενη ΑΥ & για αναγνώριση υπότασης φαρμακευτικής ή από δυσλειτουργία του ΑΝΣ
- Στόχος νεφρο- & καρδιο-προστασία.
- Λευκωματινουρία όσο γίνεται χαμηλότερη πτώση $GFR < 2$ ml/min/έτος. Δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνες, 0,6-0,8 g/kg ΒΣ/ ημέρα

ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: J Hypertens 2007
Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of ESC and EASD. Readen L et al, Eur Heart J 2007
ADA, Diabetes Care 2007

Στρατηγική αντιϋπερτασικής θεραπείας στον ΣΔ



- α-MEA σε ασθενείς με ΣΔ (ιδίως τύπου I) & αποκλειστής AT₁ (ιδίως τύπου II) σημαντικά νεφροπροστατευτικά οφέλη
- Σε μη μείωση λευκωματινουρίας ή/και μη ρύθμιση ΑΠ στα όρια στόχους, συνδυασμός AT₁, α-MEA ή /και μη διυδρο-πυριδινικού αναστολέα Ca⁺⁺ (προτιμάται του διπλασιασμού της δόσης κάθε κατηγορίας)
- β-αναστολείς σε ΣΝ
- Αντιμετώπιση συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου: Αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος HbA_{1c} < 7%, στατίνες LDL ≤ 100 mg/dl, πρόληψη θρομβώσεων (ακετυλσαλικυλικό οξύ > 40 ετών), διακοπή καπνίσματος

Συμπεράσματα

- Το ποσοστό συνύπαρξης ΑΥ σε ΣΔ πολύ αυξημένο
- Η συνύπαρξη ΑΥ & ΣΔ αυξάνει συνεργικά τον κίνδυνο εκδήλωσης ΧΝΝ και εξέλιξής της σε ΕΣΦ
- Η συνύπαρξη ΑΥ, αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο
- Ανάγκη αυστηρότερης ρύθμισης του σακχάρου με φάρμακα
- Απαιτείται συνήθως μεγαλύτερη δόση φαρμάκων με φάρμακα
- Επιβάλλεται συνδυασμένη παρέμβαση για την αντιμετώπιση του καρδιαγγειακού κινδύνου

Σας ευχαριστώ