

Σύγχρονος θεραπευτικός αλγόριθμος στην υπέρταση



Ηρακλής Αβραμόπουλος
Ιατρείο Υπέρτασης
Νοσοκομείο Υγεία
Αθήνα



Σύγκρουση συμφερόντων

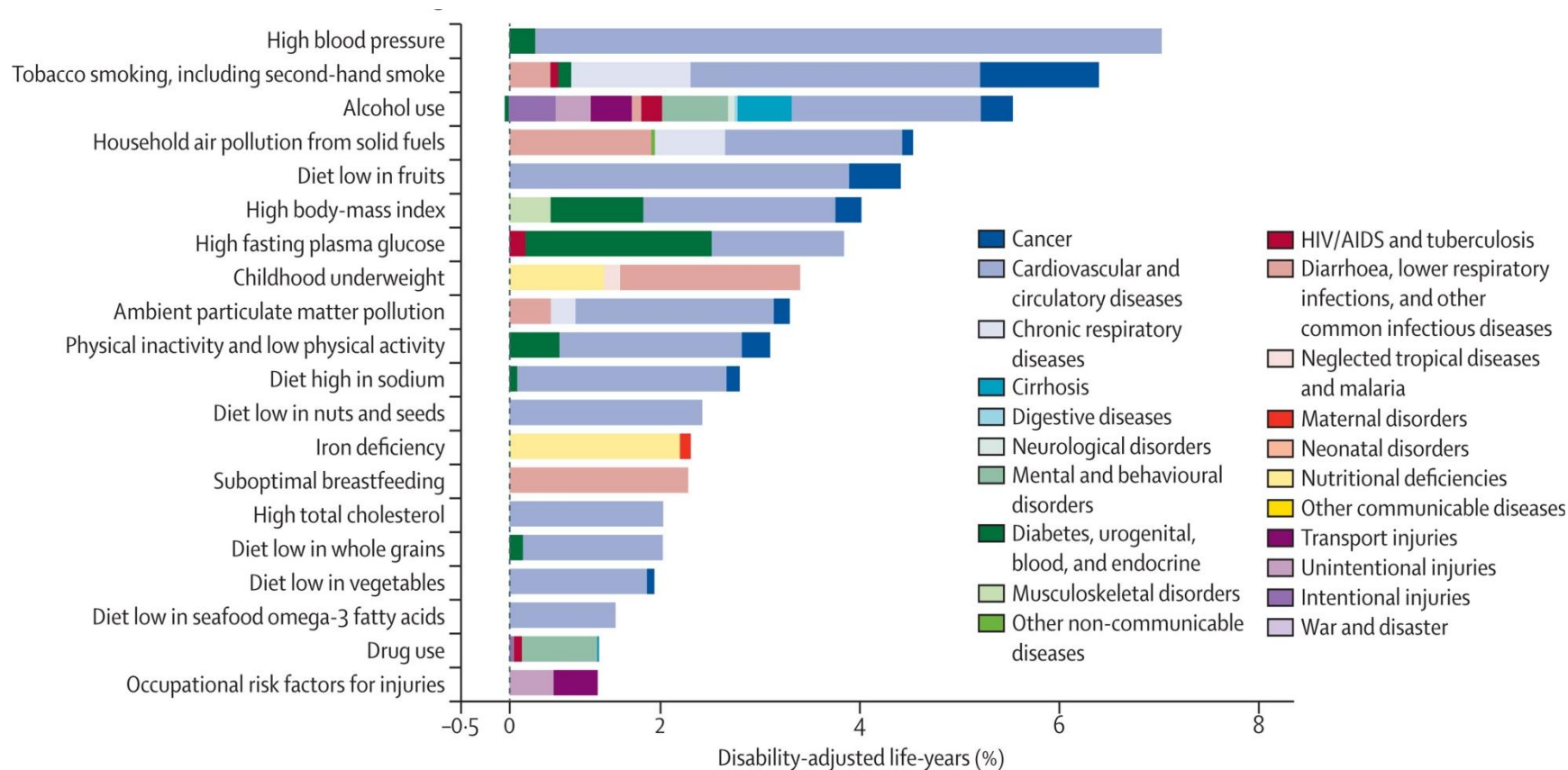
Conflict of interest

Αμοιβή για την παρουσίαση από τη Menarini

**Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις
την τελευταία διετία:**

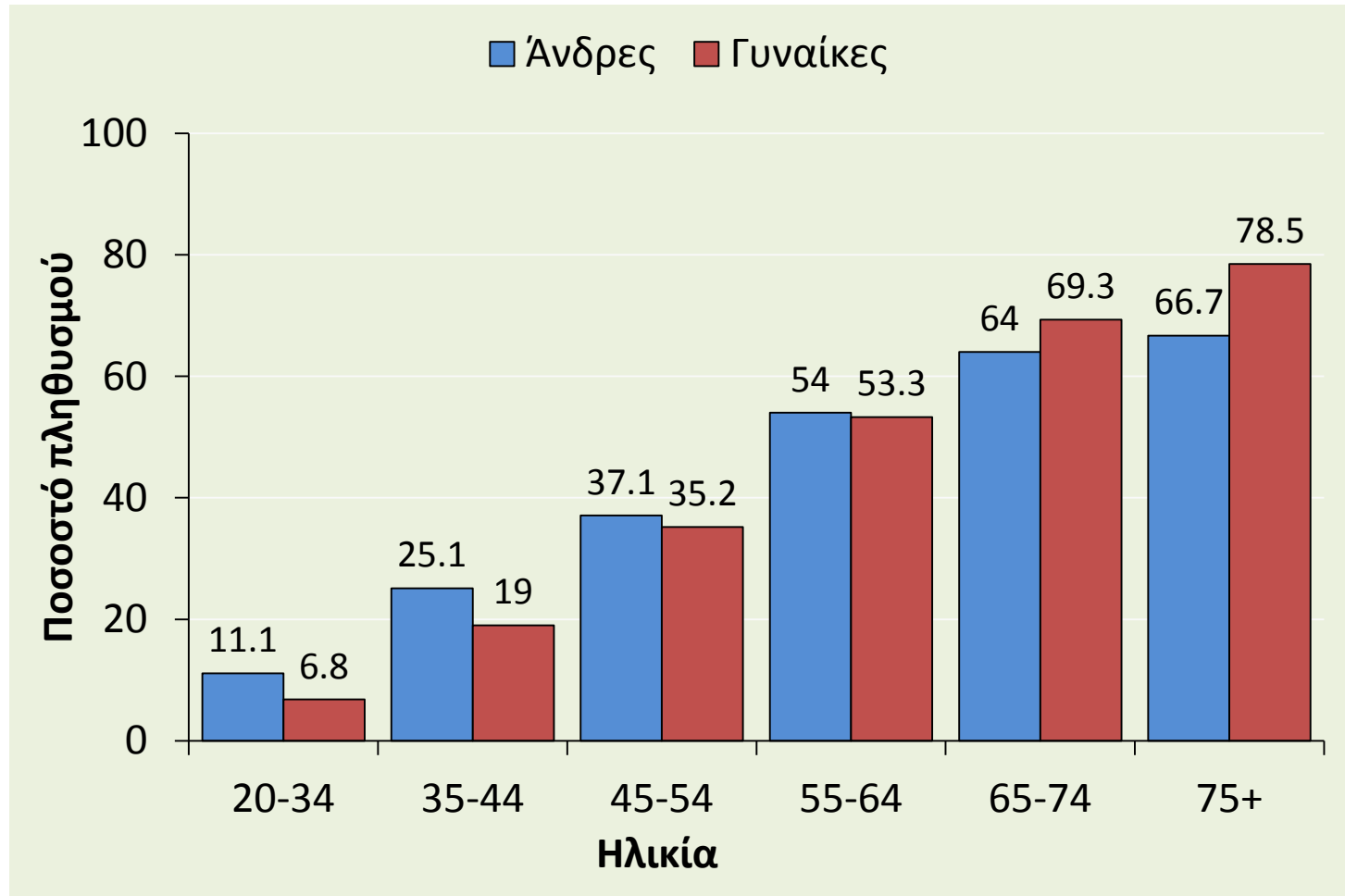
Menarini, BMS, Astra Zeneca, Boehringer

Η υπέρταση είναι ο σημαντικότερος παράγων κινδύνου



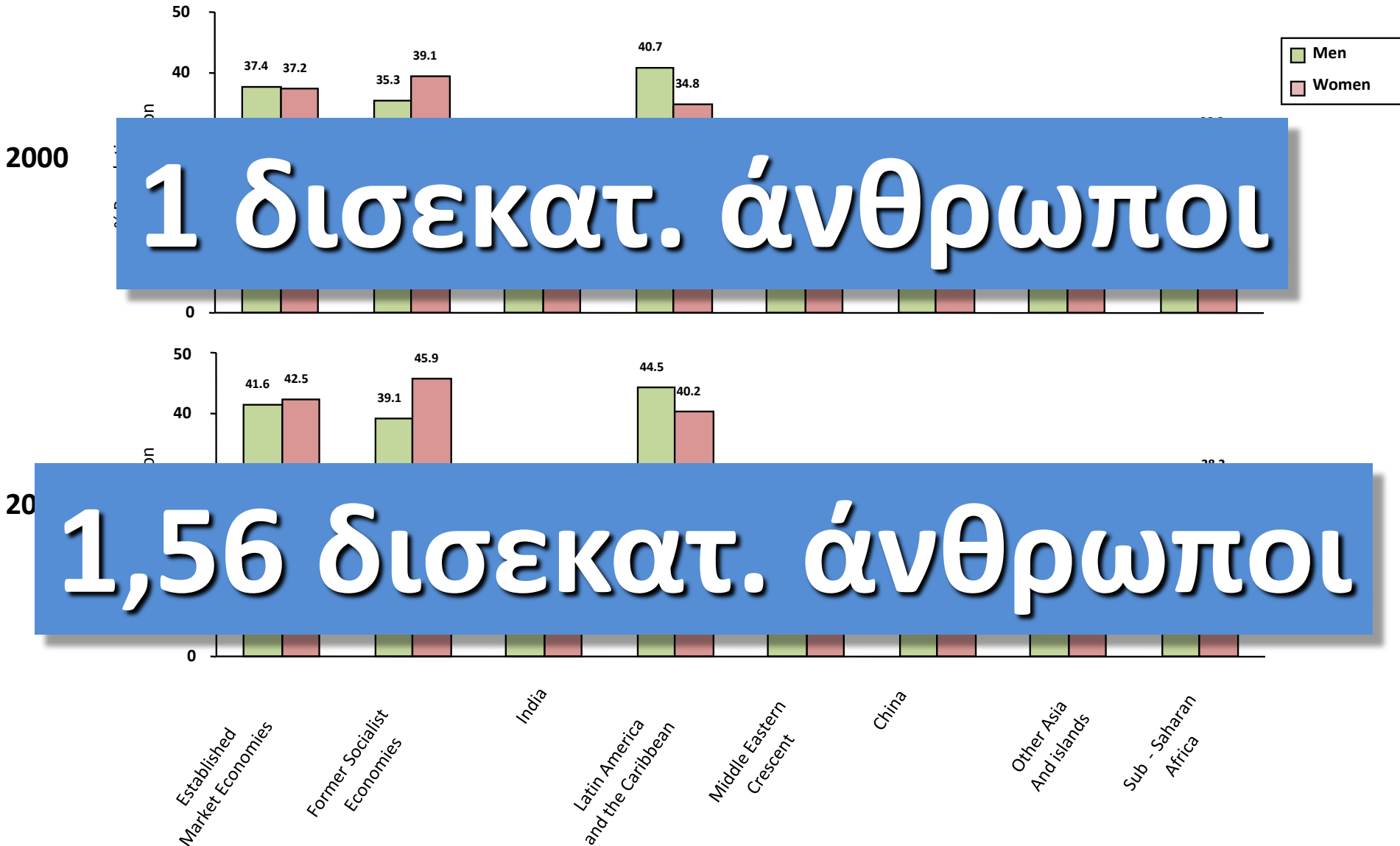
Επιπολασμός της υπέρτασης ανά ηλικία – 2012 update

American Heart Association

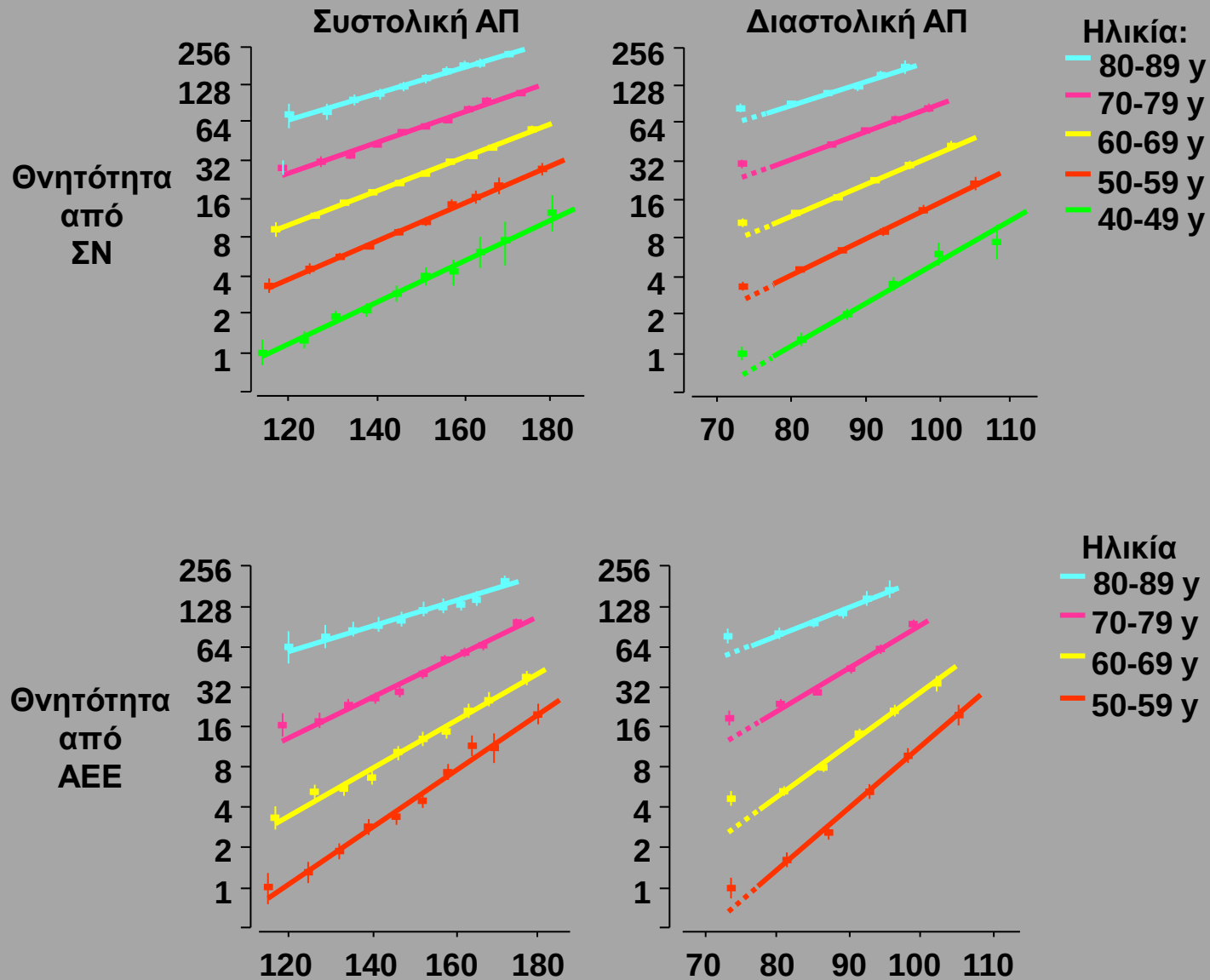


National Center for Health Statistics and National Heart, Lung, and Blood Institute. 2012 update

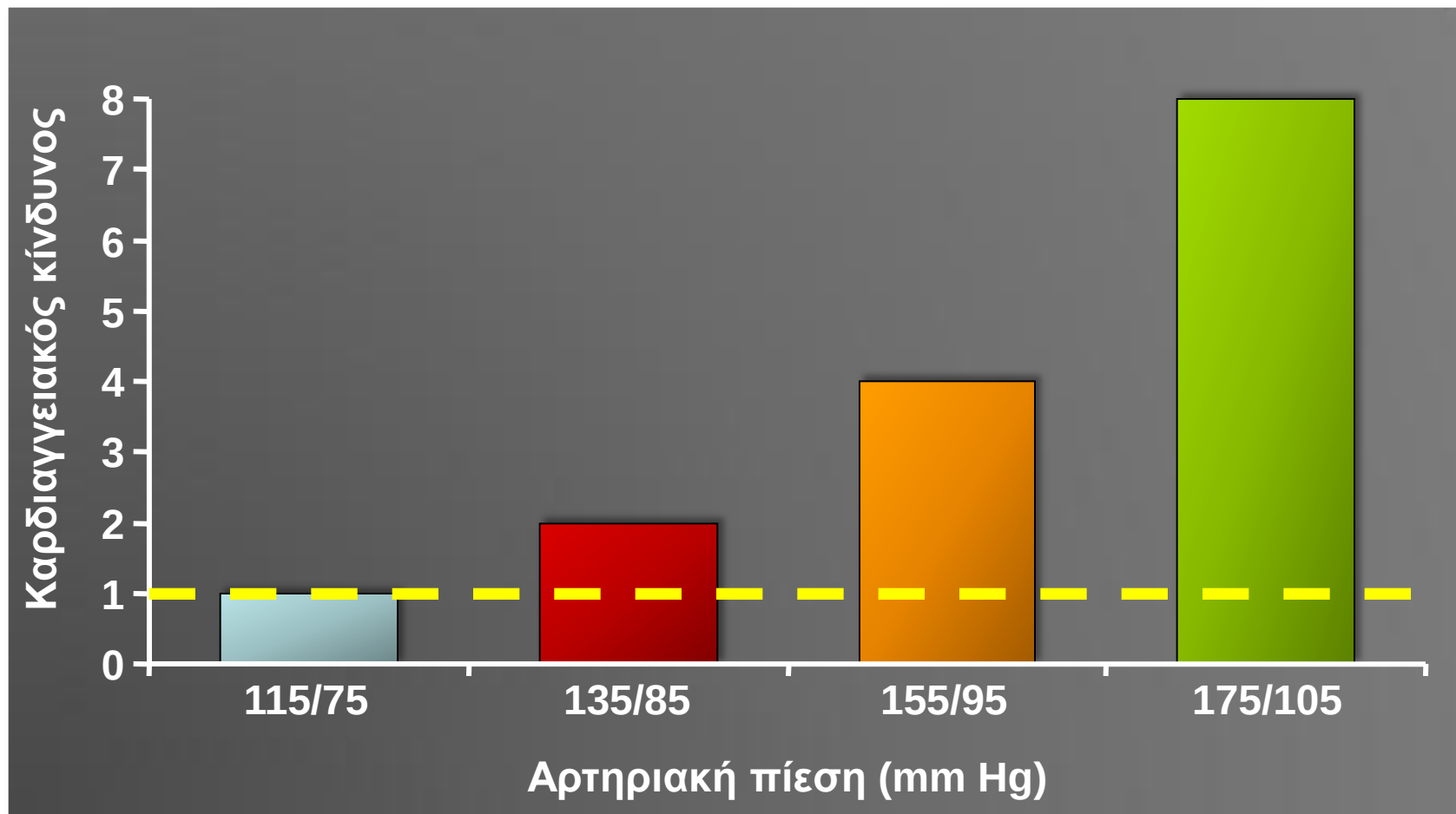
Επιπολασμός Υπέρτασης



Θάνατοι από καρδιαγγειακά αίτια



Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος διπλασιάζεται με κάθε αύξηση της ΑΠ κατά 20/10 mm Hg



*Individuals aged 40-70 years, starting at BP 115/75 mm Hg.

Lewington S, et al. Lancet. 2002
JNC VII JAMA 2003

Ταξινόμηση της ΑΠ

Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης 2009

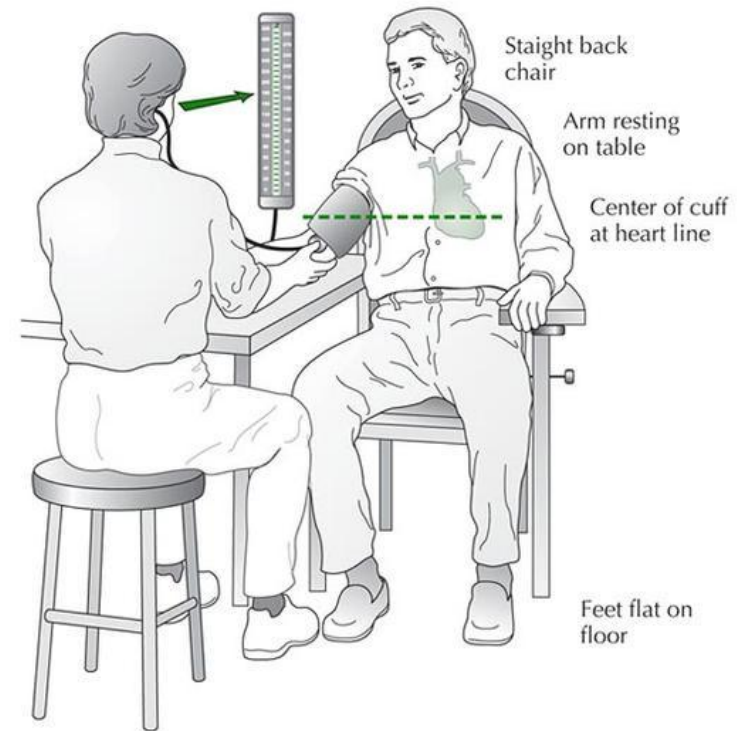
Αμ. Ετ.Υπέρτ.

Κατηγορία	Συστολική		Διαστολική
Ιδανική	< 120	και	< 80
Φυσιολογική	120 - 129	και/ή	80 - 84
Υψηλή φυσιολογική	130 - 139	και/ή	85 - 89
Υπέρταση βαθμού 1	140 - 159	και/ή	90 - 99
Υπέρταση βαθμού 2	160 - 179	και/ή	100 - 109
Υπέρταση βαθμού 3	≥ 180	και/ή	≥ 110

Φυσιολογική
Προϋπέρταση
Υπέρταση σταδίου 1
Υπέρταση σταδίου 2

Διάγνωση της υπέρτασης

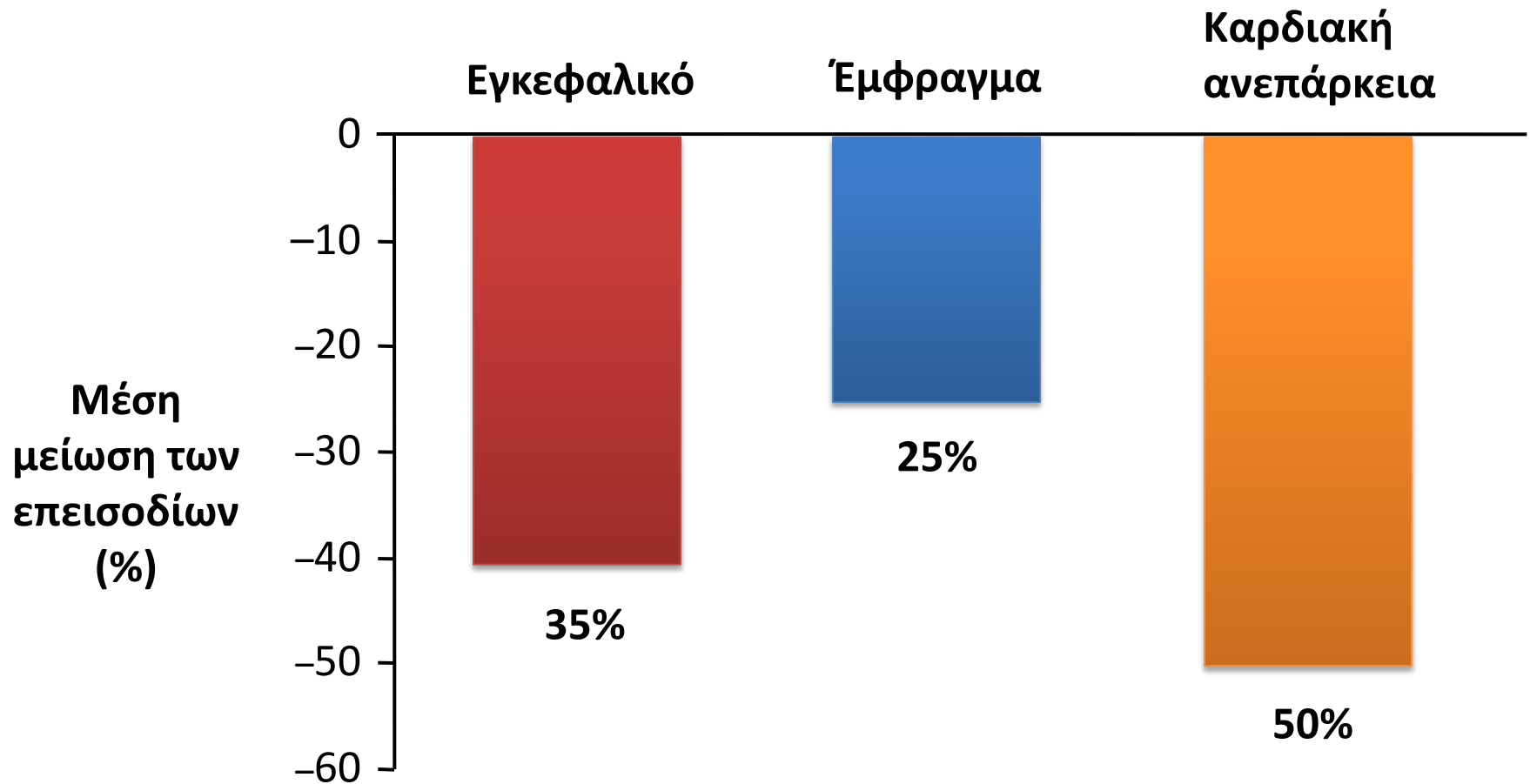
1. Μετρήσεις στο ιατρείο
2. Μετρήσεις στο σπίτι
3. 24ωρη καταγραφή



Όρια υπέρτασης με διάφορους τρόπους μέτρησης

	ΣΑΠ	ΔΑΠ
Ιατρείο	140	90
24ωρη	125 - 130	80
Ημέρα	130 - 135	85
Νύκτα	120	70
Σπίτι	130 - 135	85

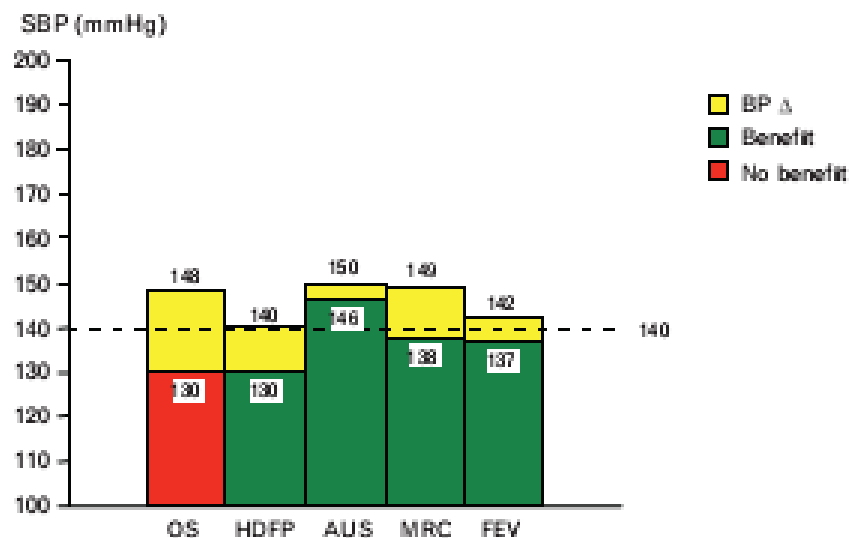
Η ρύθμιση της ΑΠ μειώνει τα καρδιαγγειακά επεισόδια



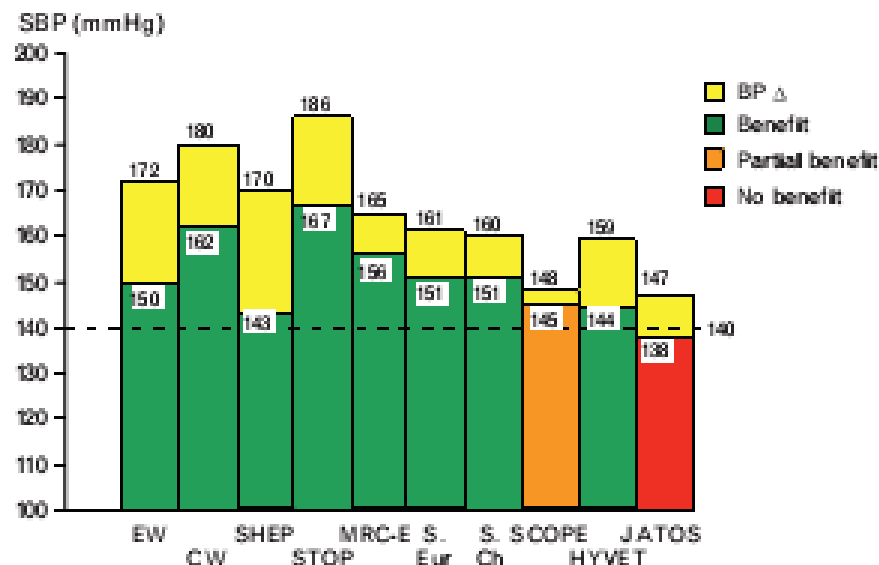
Στόχοι της Θεραπείας

1. Η μέγιστη μείωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου
 - Μείωση της ΑΠ και των λοιπών παραγόντων κινδύνων
2. $ΑΠ \leq 140/90$ mmHg
3. $ΑΠ \sim 130/80$ mmHg
 - Σε διαβητικούς
 - Άτομα πολύ υψηλού κινδύνου (δηλ. με ιστορικό εγκεφαλικού, εμφράγματος, νεφροπάθειας ή πρωτεϊνουρίας)
4. $ΑΠ < 150$ mmHg
 - Ηλικιωμένοι (> 80 ετών)
5. Ο στόχος δύσκολος
 - Ειδικά σε διαβητικούς, ηλικιωμένους και άτομα με καρδιαγγειακή βλάβη

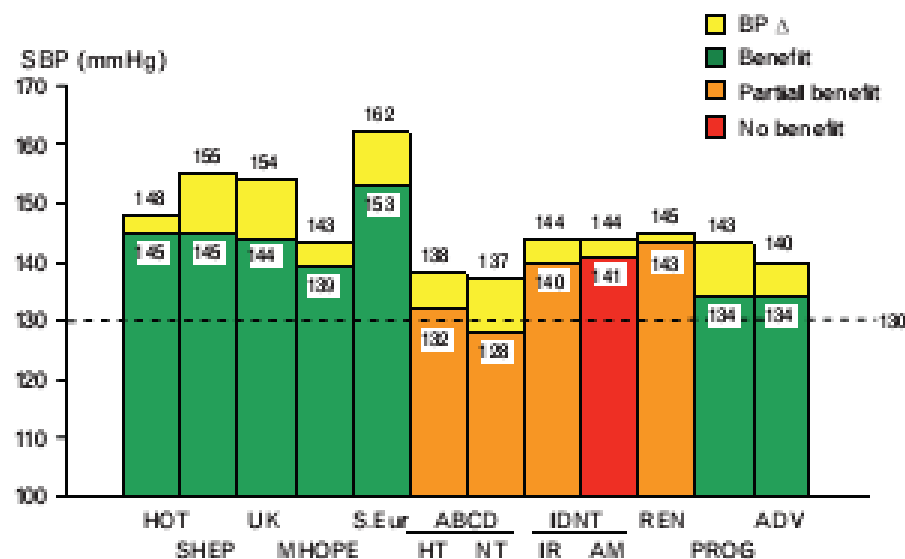
'Uncomplicated' Hypertension



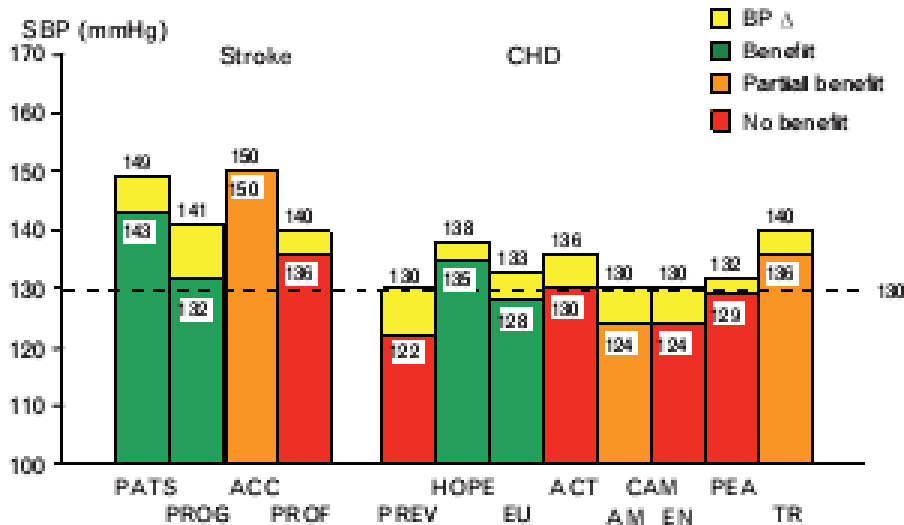
Elderly



Diabetes mellitus



Previous cardiovascular disease



Μη φαρμακευτική θεραπεία

○ Διακοπή καπνίσματος

1. ↓ σωματικού βάρους

2. ↓ οίνοπνεύματος

3. Άσκηση

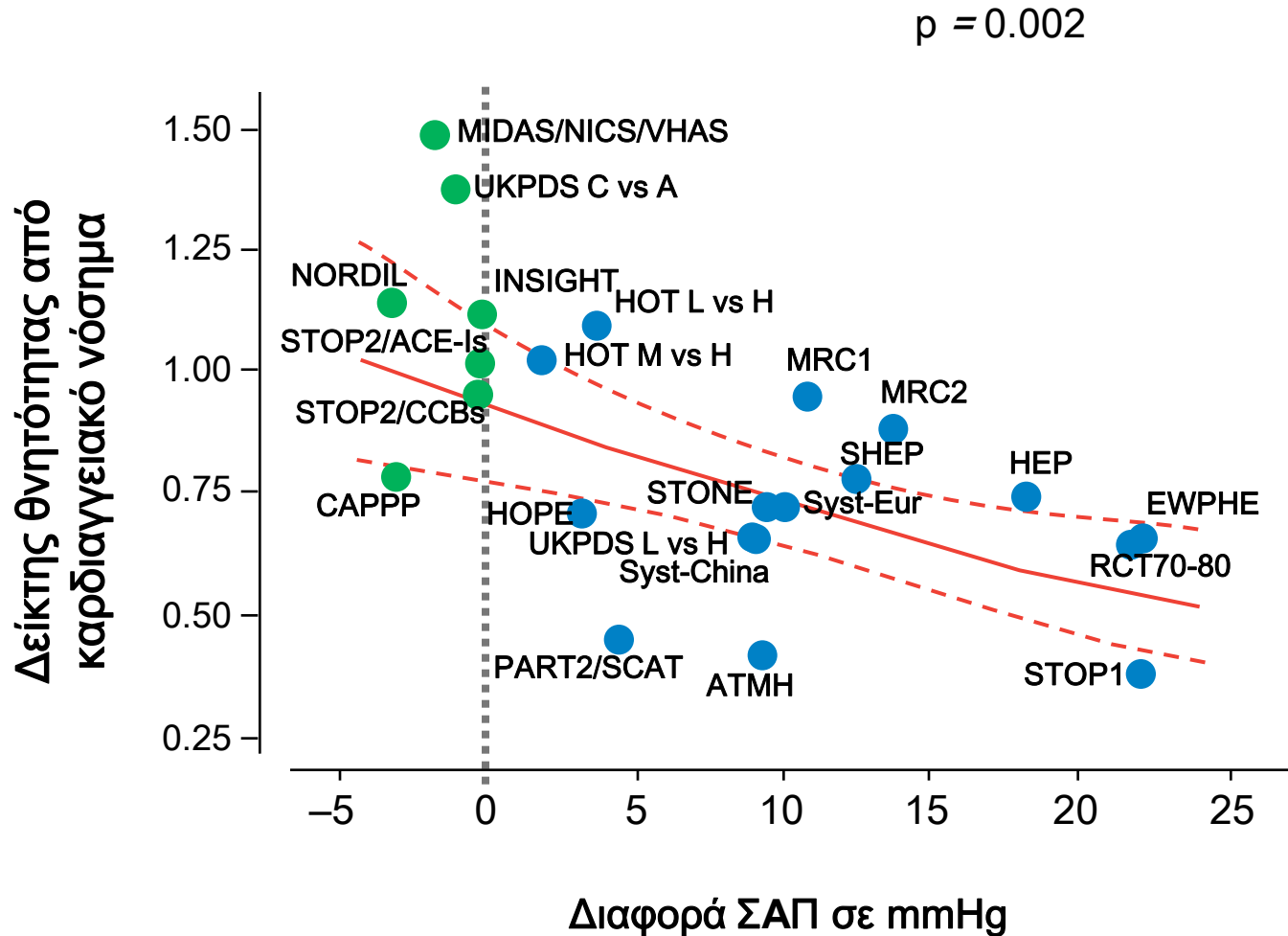
4. ↓ άλατος

5. ↑ φρούτων και λαχανικών και

↓ κεκορεσμένου και ολικού λίπους



Επιλογή αντιυπερτασικού φαρμάκου



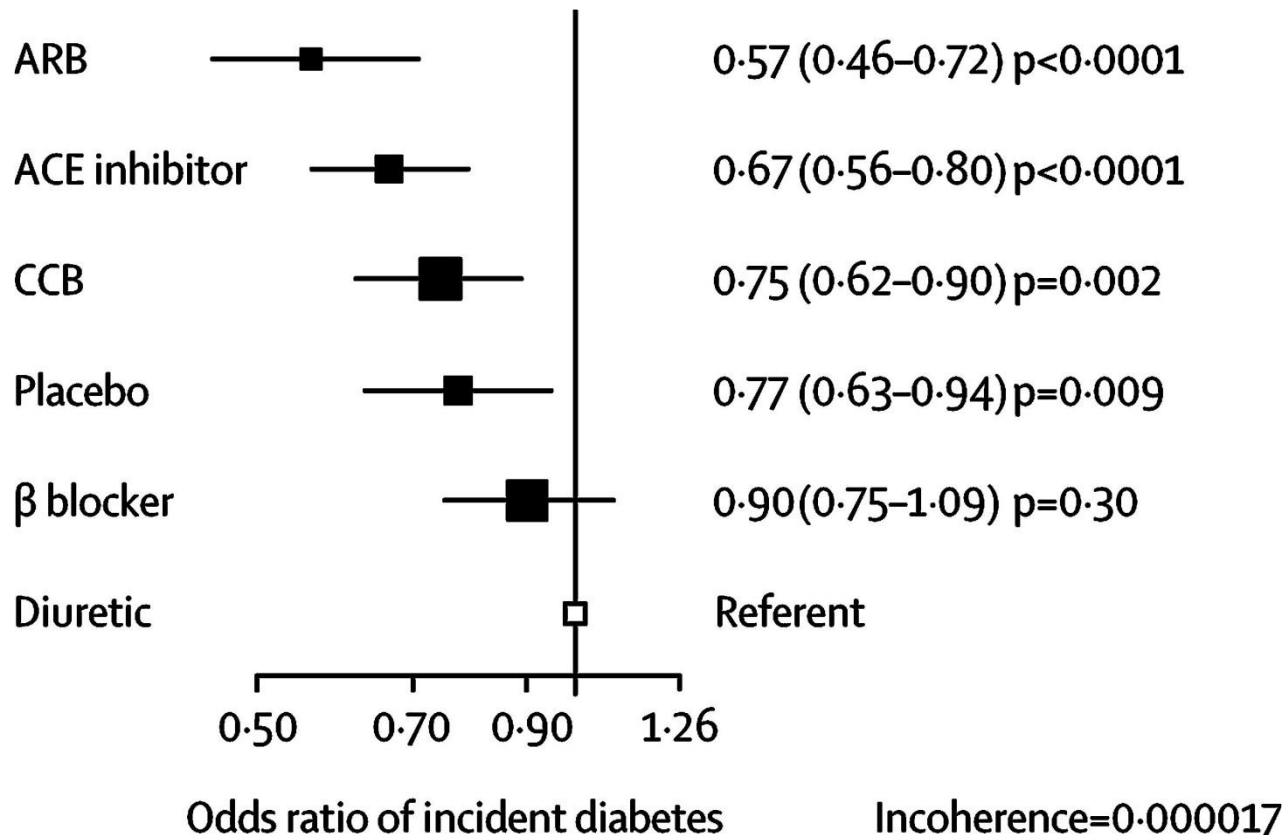
Επιλογή αντιυπερτασικών φαρμάκων

Κύριο όφελος: η μείωση της ΑΠ αυτή καθ' αυτή

1. Θειαζιδικά διουρητικά,
2. Ανταγωνιστές ασβεστίου,
3. Ανταγωνιστές του Μετατρεπτικού Ενζύμου (ΑΜΕΑ)
4. Αποκλειστές αγγειοτασίνης,
5. β-αποκλειστές

- Οι β-αποκλειστές ιδίως σε συνδυασμό με θειαζιδικά διουρητικά θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με ΜΣ ή με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη

Κίνδυνος εμφάνισης διαβήτη και αντιυπερτασικά φάρμακα



Προτιμώμενα φάρμακα σε ορισμένες καταστάσεις

Υποκλινική βλάβη οργάνων

Υπερτροφία αρ. κοιλίας

ACEI, ARB, CA

Ασυμπτωμ. αθηροσκλήρωση

CA, ACEI

Μικρολευκωματινουρία

ACEI, ARB

Νεφρική δυσλειτουργία

ACEI, ARB

Κλινικό σύμβαμα

Ιστορικό εγκεφαλικού

Οποιοδήποτε αντιυπερτασικό

Ιστορικό εμφράγματος

BB, ACEI, ARB

Στηθάγχη

BB, CA

Καρδιακή ανεπάρκεια

D, BB, ACEI, ARB, ANTI-ALDO

Κολπική μαρμαρυγή

Υποτροπιάζουσα

ARB, ACEI

Μόνιμη

BB, CA μη διυδροπυριδίνες

ΧΝΑ/Πρωτεΐνουρία

ACEI, ARB, D αγκύλης

Περιφερική αρτηριοπάθεια

CA

Κατάσταση

Συστολική υπέρταση (ηλικιωμένοι)

D, CA

Μαύροι

D, CA

Μεταβολικό σύνδρομο

ACEI, ARB, CA

Διαβήτης

ACEI, ARB

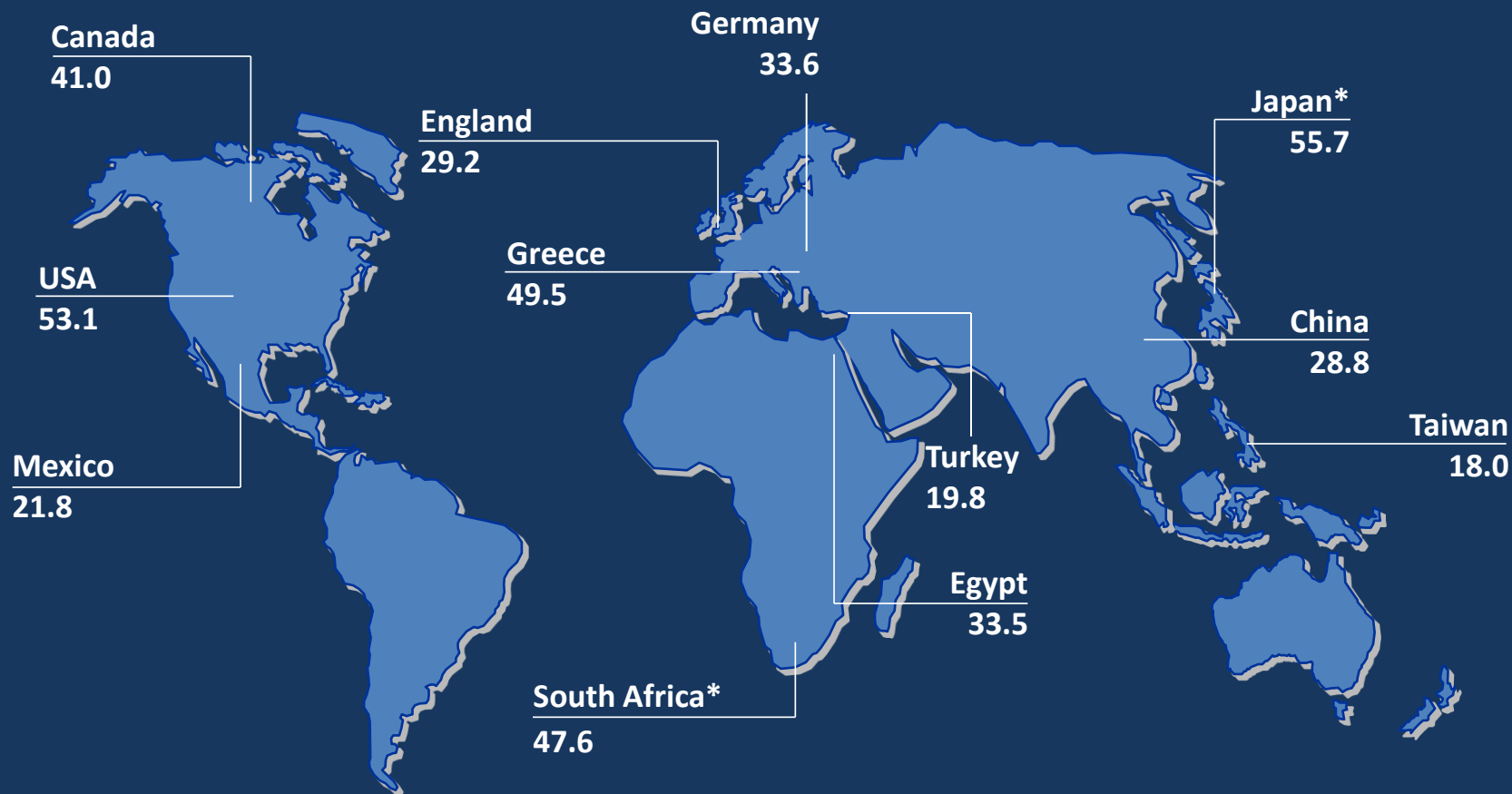
Κύηση

CA, methyldopa, BB

Αντενδείξεις αντιυπερτασικών

	Απόλυτες	Σχετικές
Θειαζιδικά διουρητικά	Ουρική αρθρίτιδα	Μεταβολικό σύνδρομο Διατ. ανοχής στη γλυκόζη Κύηση
Β-αποκλειστές	Άσθμα Κκ αποκλεισμός (2 ή 3 βαθμού)	Περ. αρτηριοπάθεια Μεταβολικό σύνδρομο Διατ. ανοχής στη γλυκόζη Αθλητές και δραστήρια άτομα ΧΑΠ
Ανταγωνιστές ασβεστίου (διυδρ)		Ταχυαρρυθμίες Καρδιακή ανεπάρκεια
Αντ. ασβεστίου (μη διυδρ)	Κκ αποκλεισμός (2 ή 3 βαθμού) Καρδιακή ανεπάρκεια	
ΑΜΕΑ Αποκλειστές αγγειοτασίνης	Κύηση Αγγειονευρωτικό οίδημα Υπερκαλιαιμία Αμφοτ. στένωση νεφρικής αρτ.	

Ποσοστά ρύθμισης ΑΠ παγκόσμια



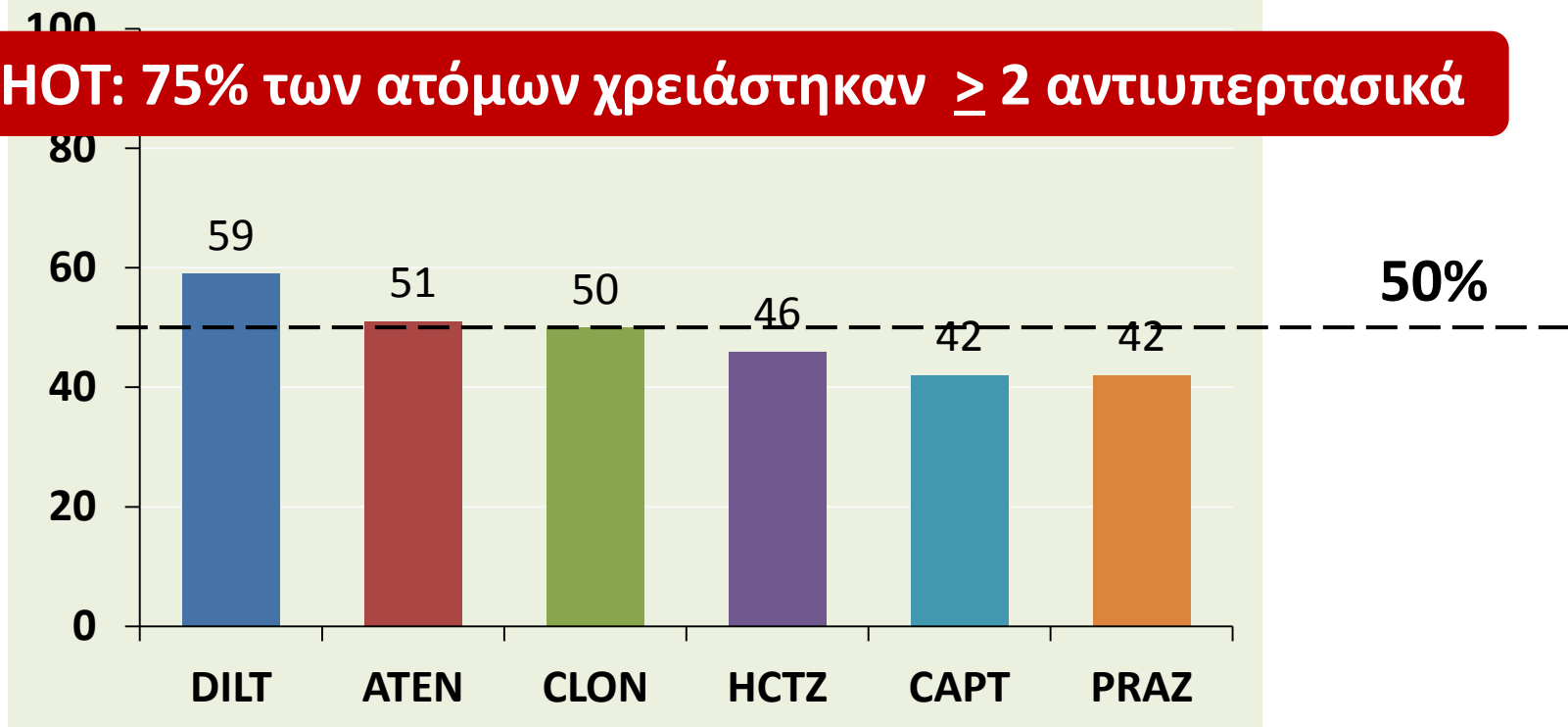
*Data for men only

Updated from Kearney *et al. J Hypertens* 2004; 22: 11–19

Η μονοθεραπεία είναι ανεπαρκής στο 40-60% των υπερτασικών ατόμων

Ποσοστό ανταπόκρισης

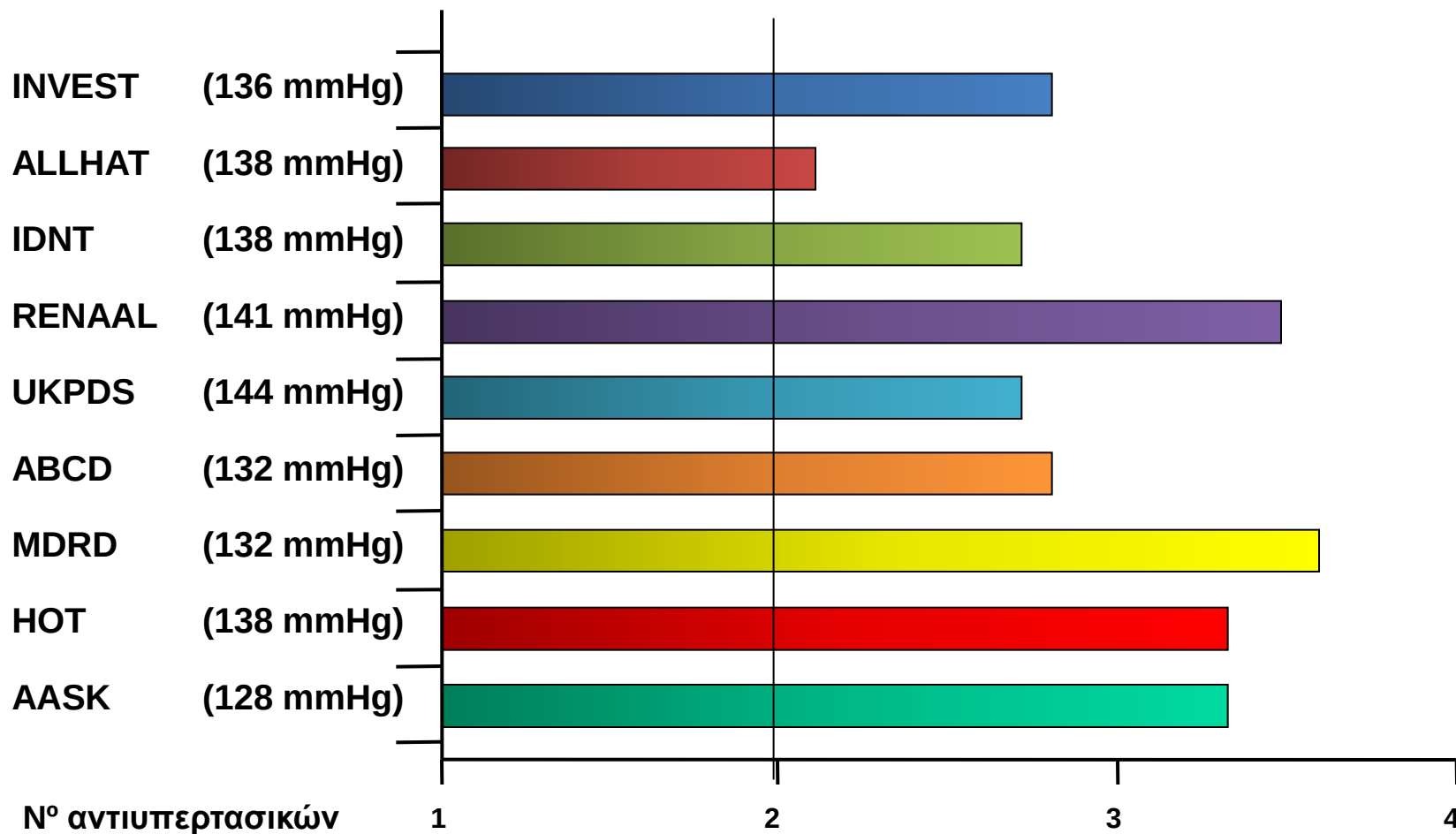
Μελέτη HOT: 75% των ατόμων χρειάστηκαν ≥ 2 αντιυπερτασικά



Η ανταπόκριση ορίστηκε ως ΔΑΠ < 95 mmHg
μετά από ένα έτος θεραπείας

Θεραπεία συνδυασμού για την επίτευξη της ΑΠ στόχου

Μελέτη/ΣΑΠ που επιτεύχθηκε

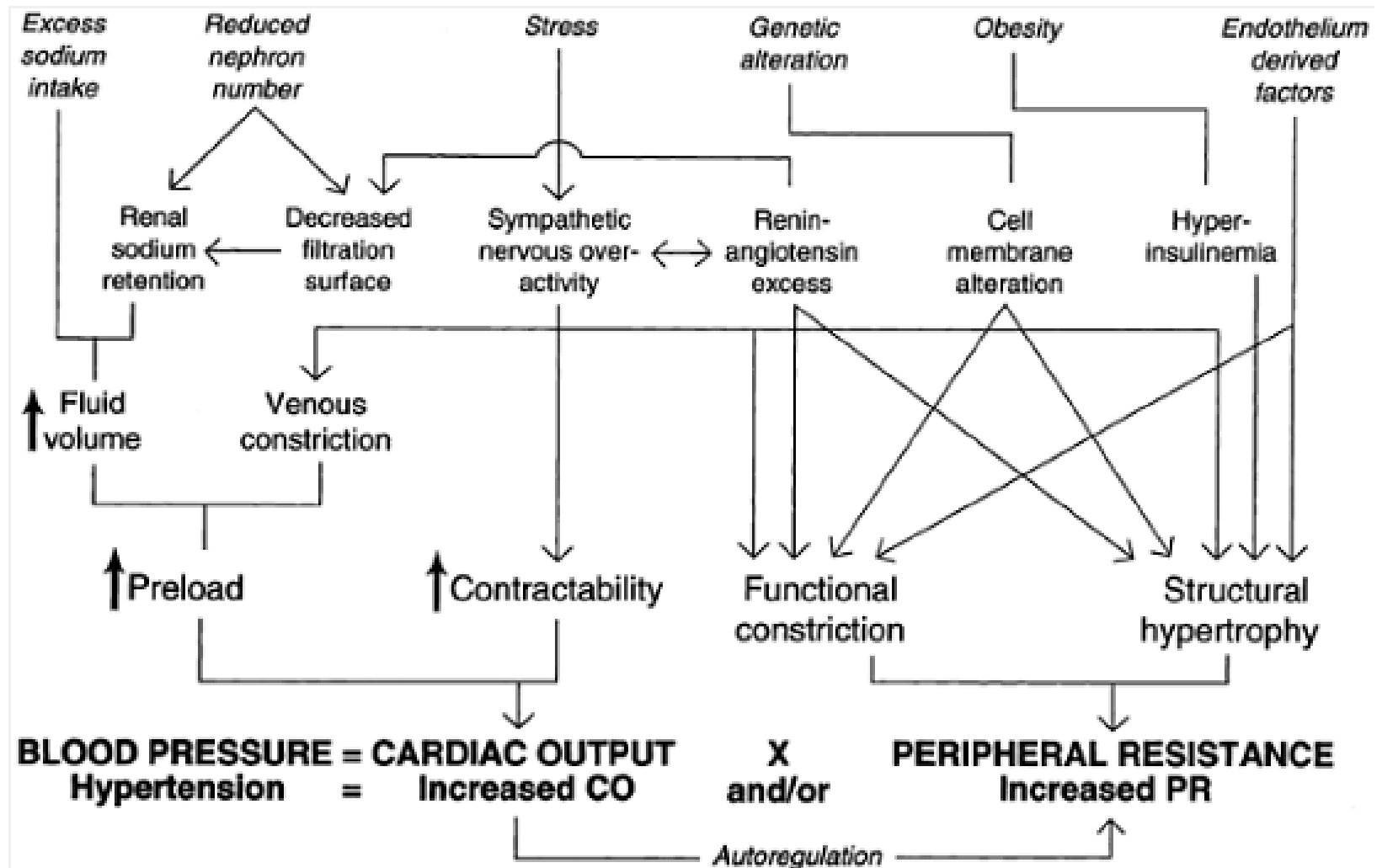


Πόσο μειώνει την ΑΠ κάθε αντιυπερτασικό;

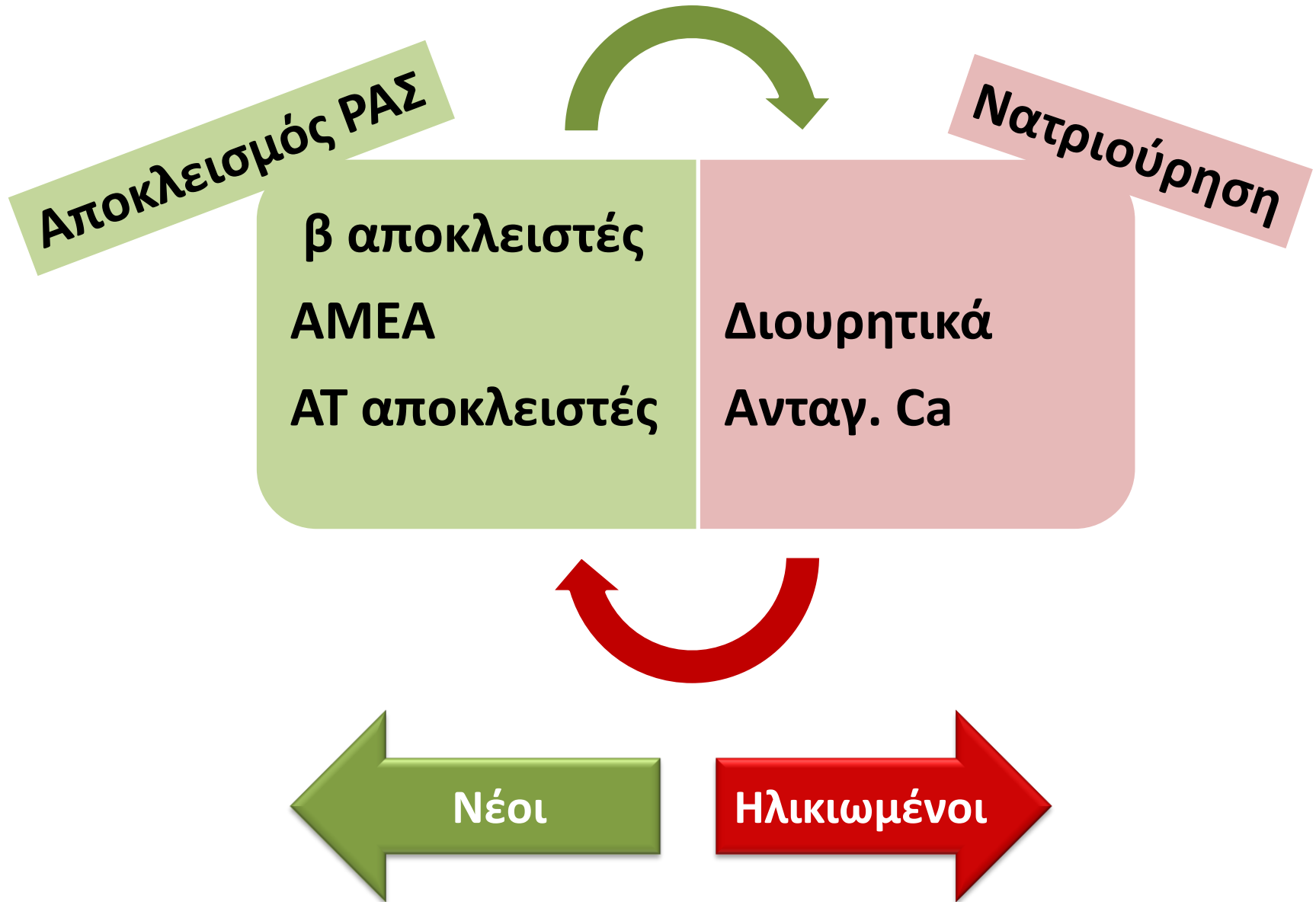
Συστολική ΑΠ	Συνήθης δόση	Διπλή δόση
▪ Θειαζίδες	8.8	10.3
▪ β-αποκλειστές	9.2	11.1
▪ ΑΜΕΑ	8.5	10.0
▪ ΑΤ αποκλειστές	10.3	12.3
▪ Ανταγωνιστές Ca	8.8	11.7

Διαστολική ΑΠ	Συνήθης δόση	Διπλή δόση
▪ Θειαζίδες	4.4	5.0
▪ β-αποκλειστές	6.7	7.8
▪ ΑΜΕΑ	4.7	5.7
▪ ΑΤ αποκλειστές	5.7	6.5
▪ Ανταγωνιστές Ca	5.9	7.9

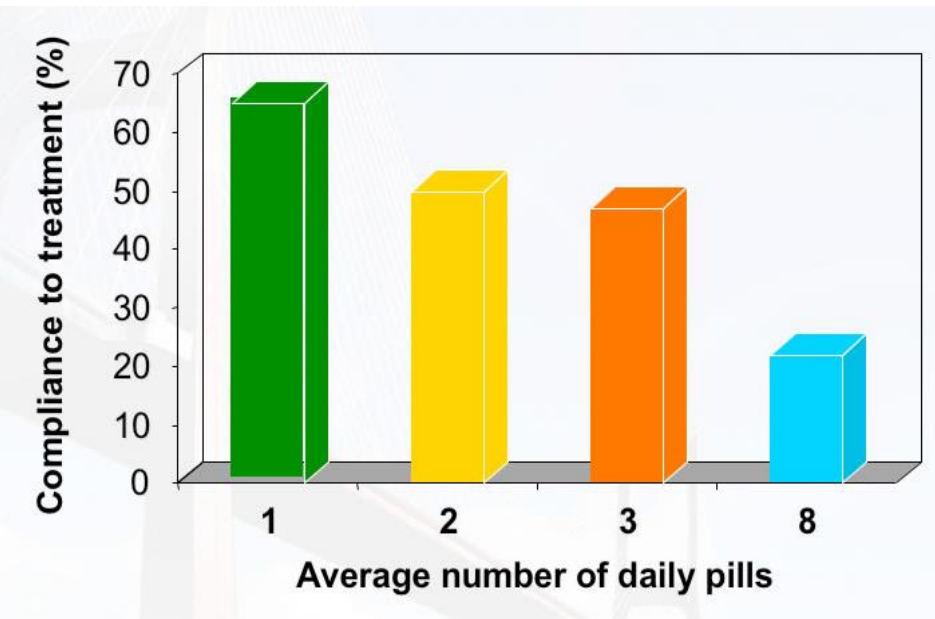
Μηχανισμοί ρύθμισης ΑΠ



Συνδυασμοί με διαφορετικό μηχανισμό δράσης



Προτίμηση σταθερού συνδυασμού



Mancia G et al. Am J Hypertens. 1997;10: 153S-8S

Συνδυασμοί φαρμάκων

Θειαζιδικά διουρητικά

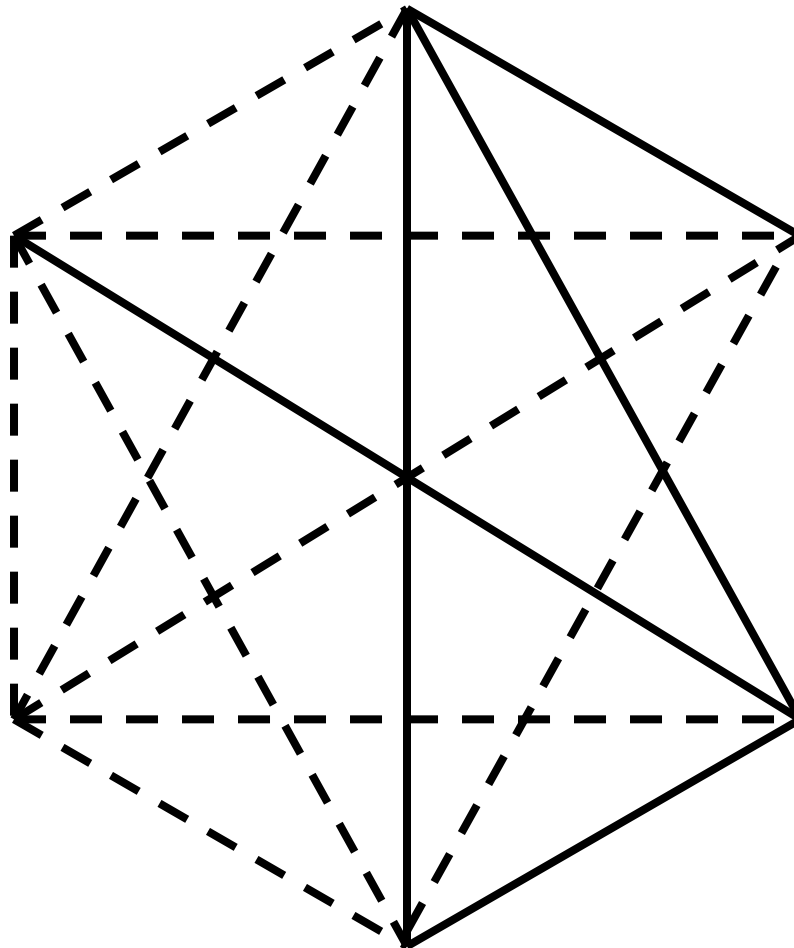
β-αποκλειστές

Αποκλ. υποδοχέων
αγγειοτασίνης

α-αποκλειστές

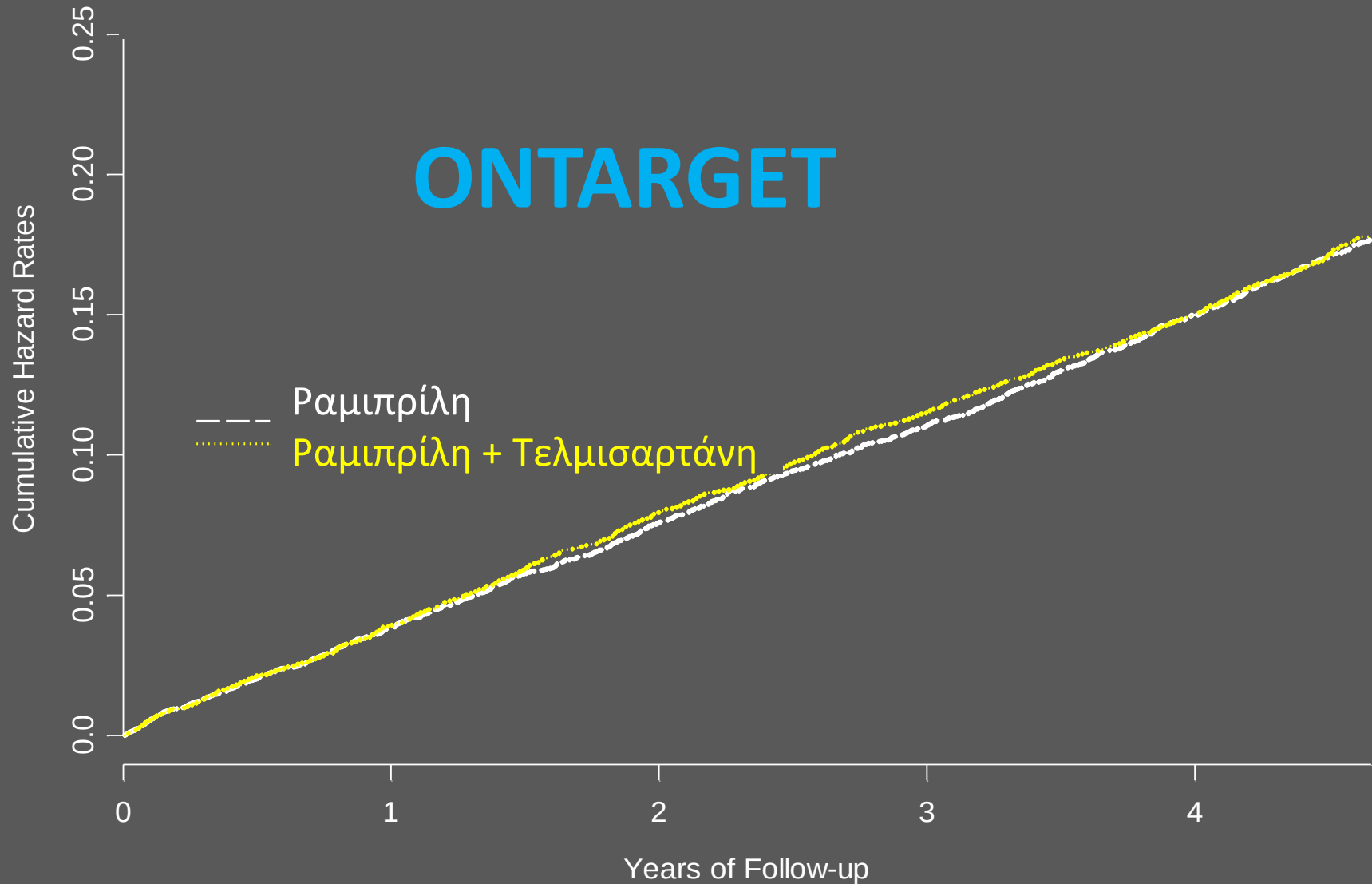
Αντ. ασβεστίου

Αντ. μετατρεπτικού
ενζύμου αγγειοτασίνης



ΑΜΕΑ + αποκλειστής ΑΤ

ONTARGET



Με το συνδυασμό περισσότερα υποτασικά επεισόδια και επιδείνωση της νεφρ. λειτουργίας

Table 2. Discontinuation of Study Medications and Selected Reasons for Permanent Discontinuation.*

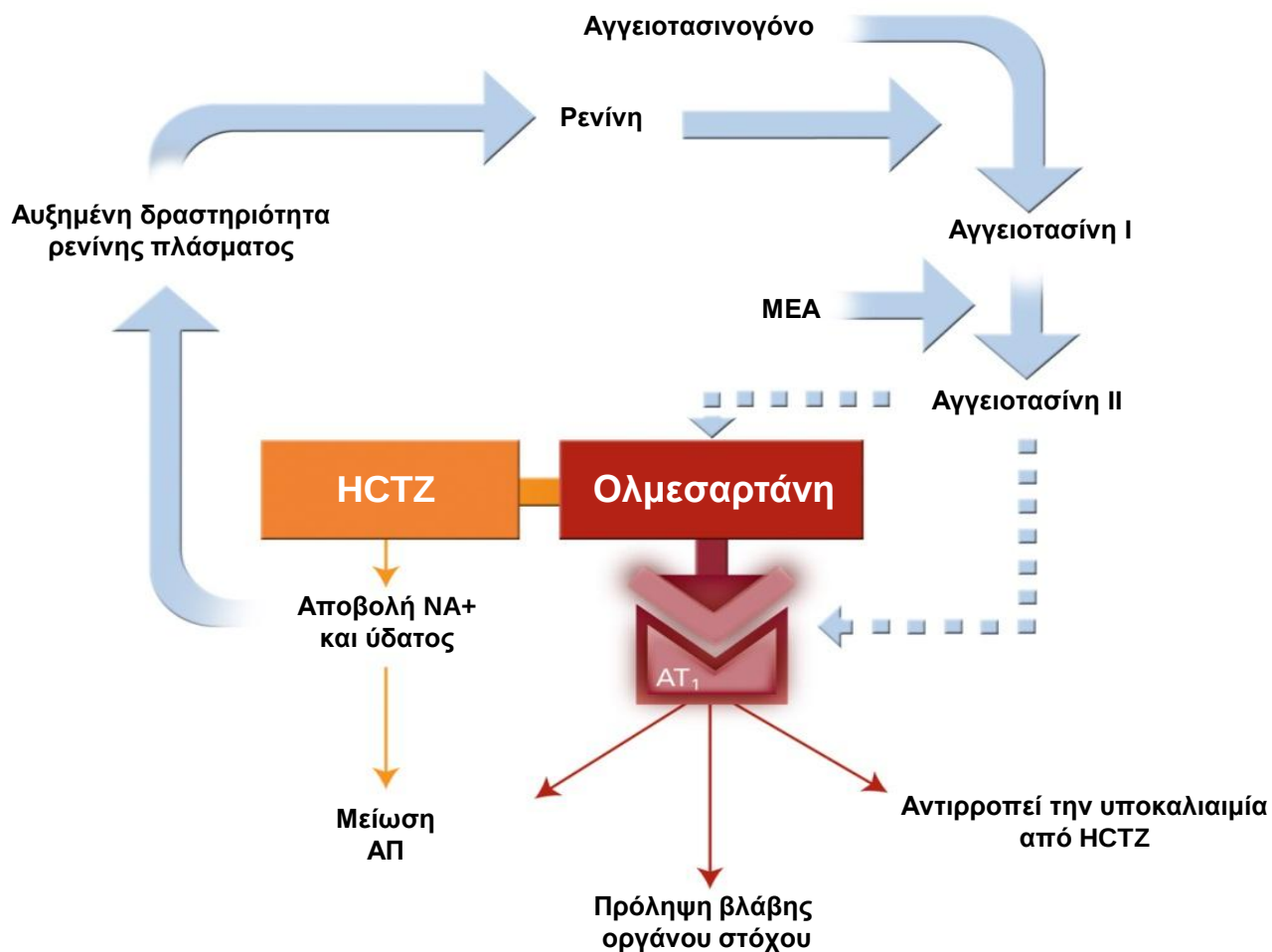
Variable	Ramipril (N=8576)	Telmisartan (N=8542)	Combination Therapy (N=8502)	Telmisartan vs. Ramipril		Combination Therapy vs. Ramipril	
				Relative Risk	P Value	Relative Risk	P Value
	number (percent)						
Total no. of discontinuations†	2099 (24.5)	1962 (23.0)	2495 (29.3)	0.94	0.02	1.20	<0.001
Reason for permanent discontinuation							
Hypotensive symptoms	149 (1.7)	229 (2.7)	406 (4.8)	1.54	<0.001	2.75	<0.001
Syncope	15 (0.2)	19 (0.2)	29 (0.3)	1.27	0.49	1.95	0.03
Cough	360 (4.2)	93 (1.1)	392 (4.6)	0.26	<0.001	1.10	0.19
Diarrhea	12 (0.1)	19 (0.2)	39 (0.5)	1.59	0.20	3.28	<0.001
Angioedema	25 (0.3)	10 (0.1)	18 (0.2)	0.4	0.01	0.73	0.30
Renal impairment	60 (0.7)	68 (0.8)	94 (1.1)	1.14	0.46	1.58	<0.001

* There were no predefined criteria for each of the adverse events listed. Reasons listed are those provided by the investigator for the discontinuation of study drug.

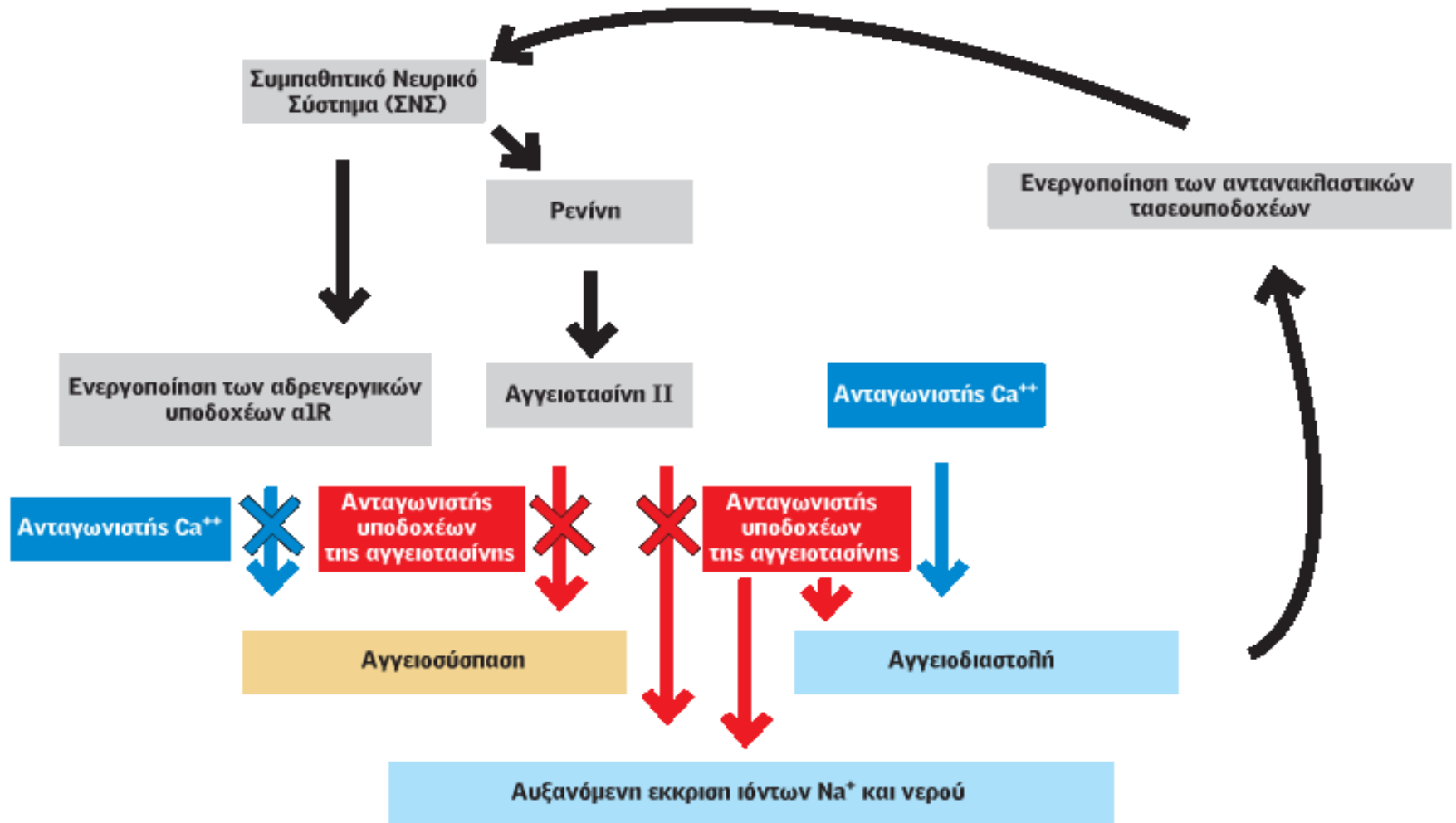
† A patient could have multiple discontinuations, since patients were encouraged to restart study medications whenever possible after discontinuation.



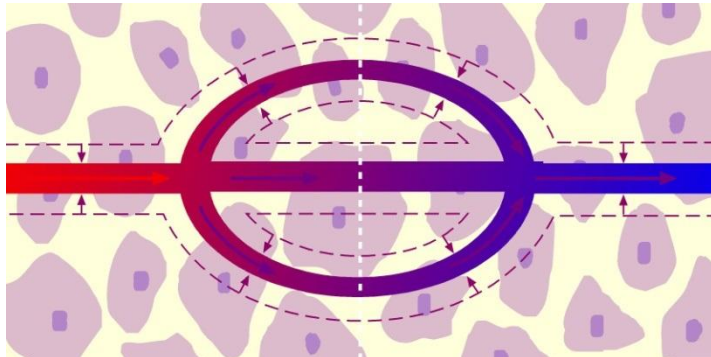
Αποκλειστής ΡΑΣ + διουρητικό



Ανταγ. ασβεστίου + αποκλειστής ΡΑΣ



Αντ. ασβεστίου: οίδημα στα σφυρά



Υπέρταση

- Σύσπαση αγγείων, αυξημένη αντίσταση

ΑΜΕΑ ή αποκλ ΑΤ

+

Διουρητικό

- PROGRESS, ADVANCE, HYVET
- LIFE, SCOPE, RENAA
- Λιγότερη υποκαλιαιμία
- Λιγότερος διαβήτης
- Συνεργική δράση

ΑΜΕΑ ή αποκλ ΑΤ

+

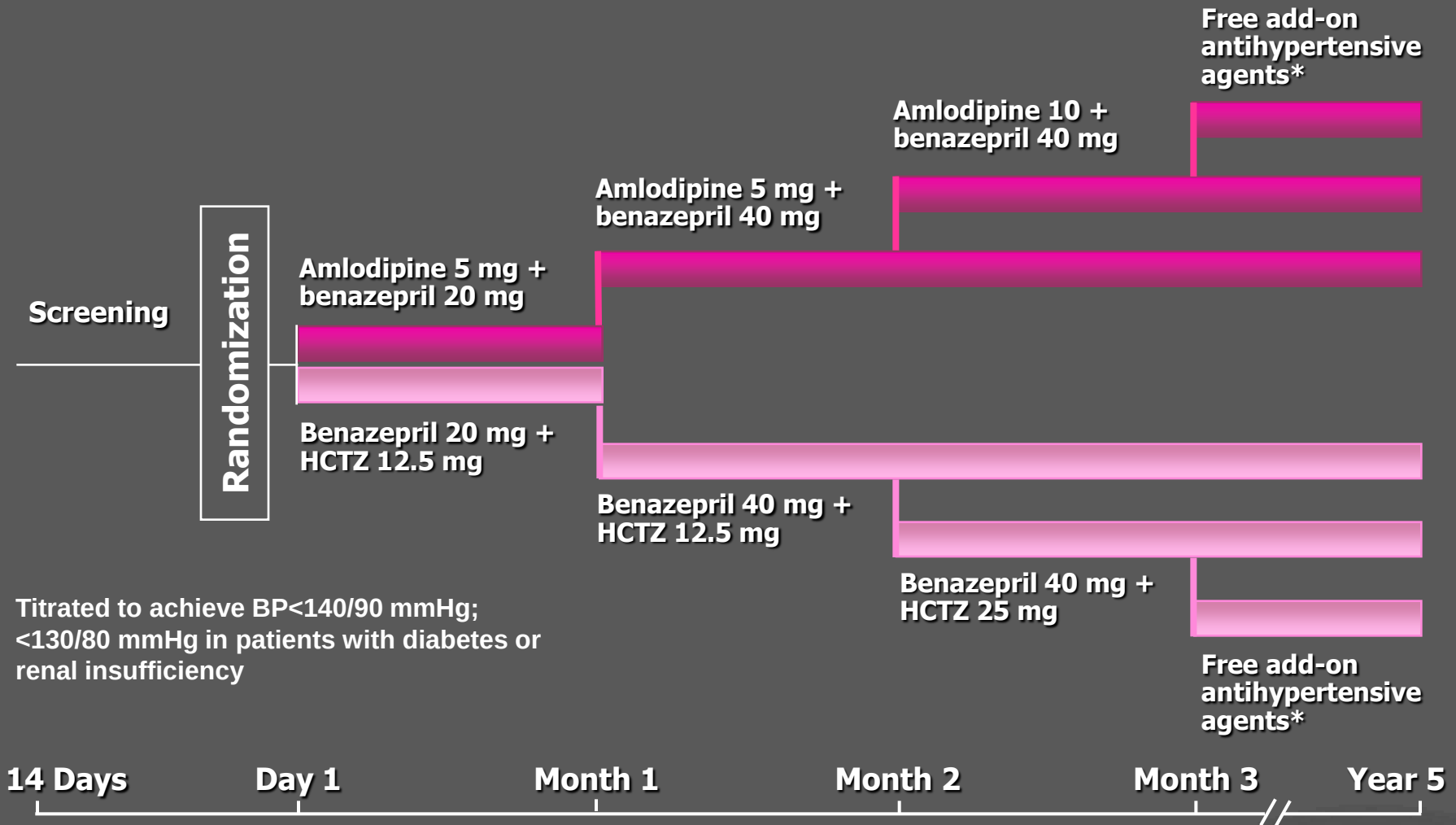
Ανταγωνιστής Ca

- Syst-Eur, Syst-China, WEST, ASCOT, HOT, COMPLISH
- AAL

Λιγότερο οίδημα
Λιγότερος διαβήτης
Συνεργική δράση

ΑΜΕΑ = Ανταγωνιστής Μετατρεπτικού Ενζύμου Αγγειοτασίνης
Αποκλ ΑΤ = Αποκλειστής υποδοχέων Αγγειοτασίνης

ACCOMPLISH: Design

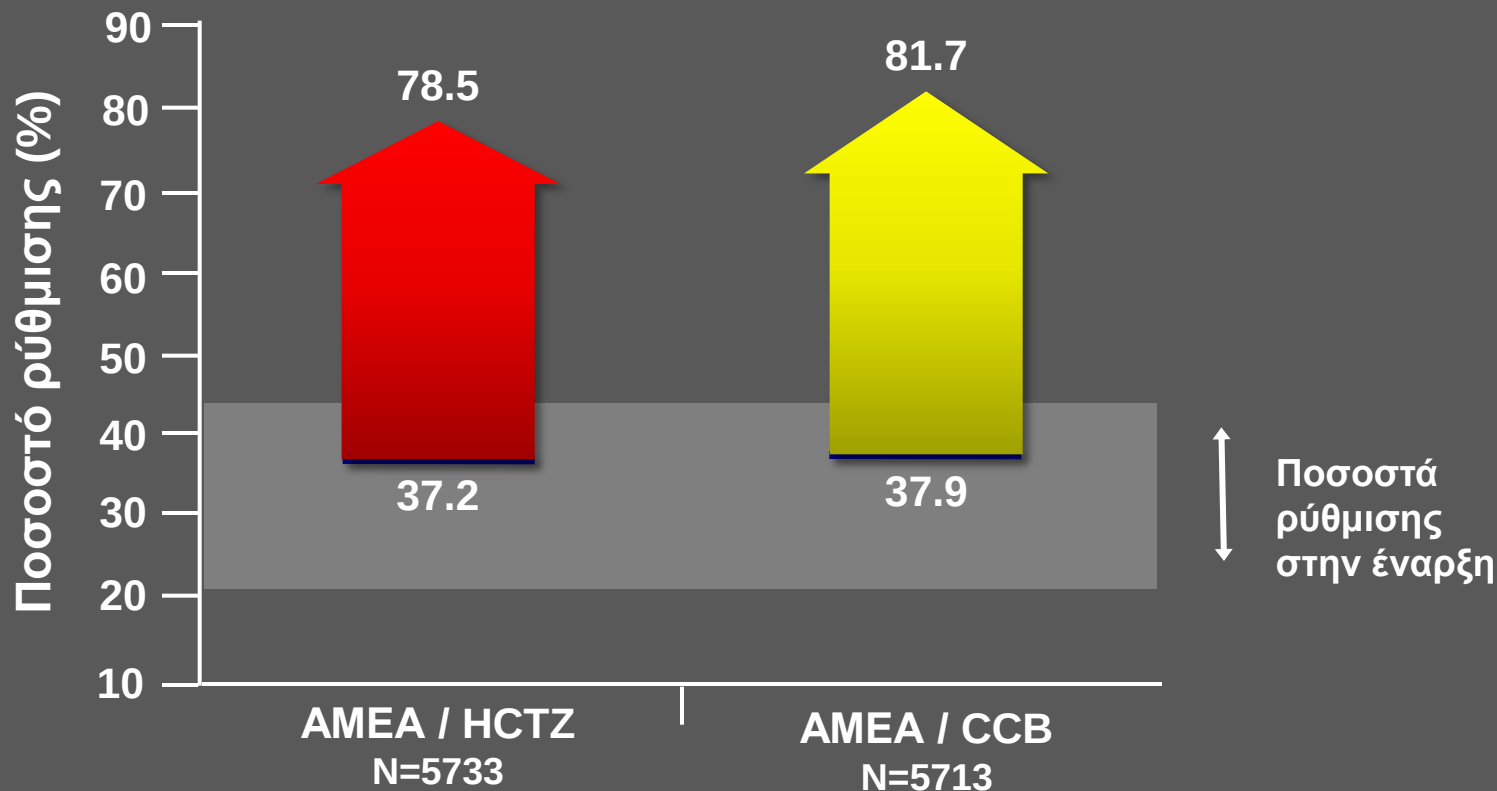


*Beta blockers; alpha blockers; clonidine; (loop diuretics).

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



Εξαιρετικά ποσοστά ρύθμισης με θεραπεία σταθερού συνδυασμού

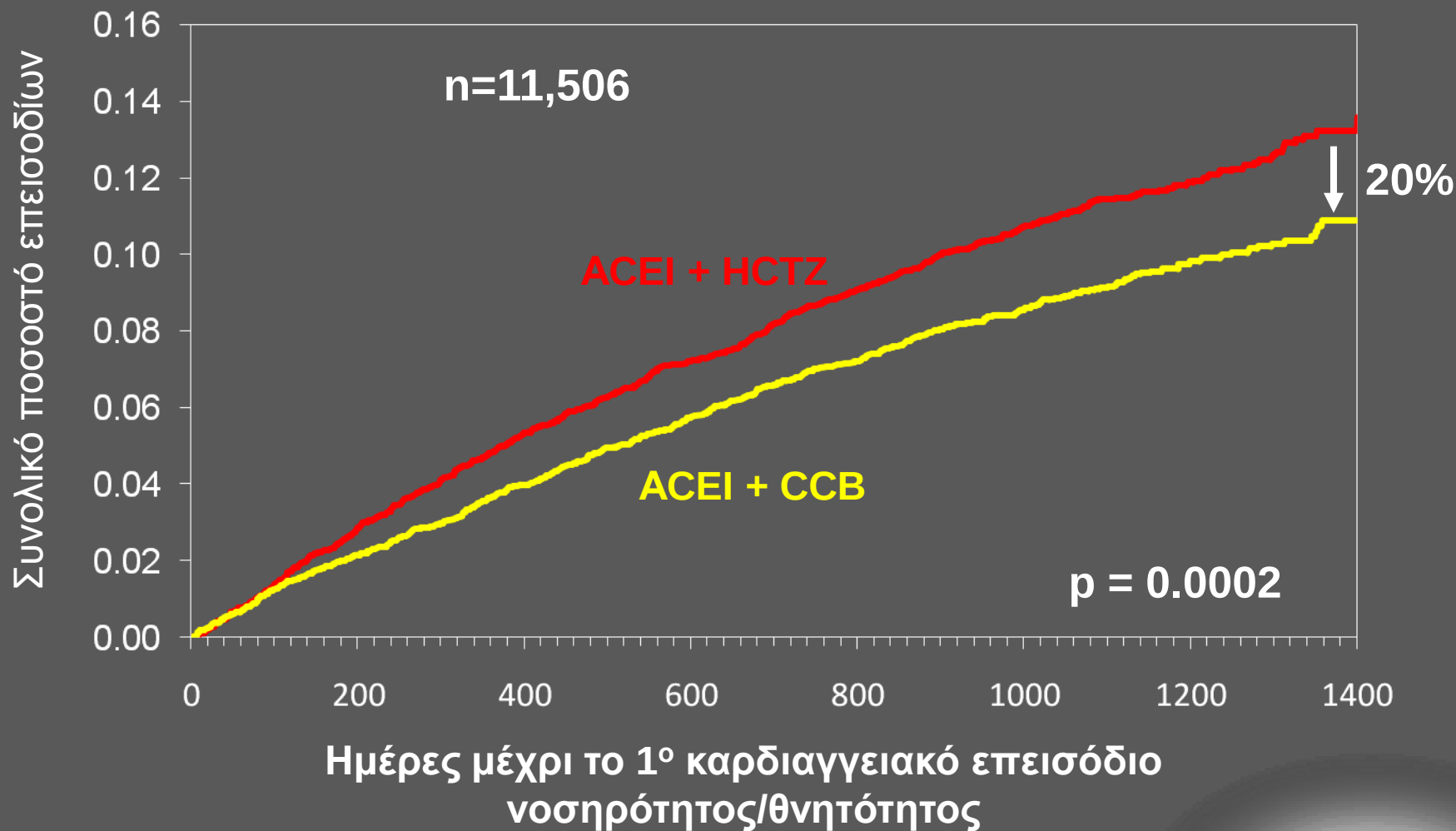


$P < 0.001$ σε 30 μήνες παρακολούθησης
Ρύθμιση της ΑΠ θεωρείται $< 140/90$ mmHg

$n = 11,506$



Καρδιαγγειακή θνητότητα-νοσηρότητα



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

N Engl J Med. 2008;359 (23):2417



Έναρξη Θεραπείας με συνδυασμό;

- **JNC-7 2003**

Έναρξη θεραπείας με συνδυασμό αν ΑΠ > 20/10 από στόχο.

- **ASH Position paper 2010**

Έναρξη θεραπείας με συνδυασμό πάντα αν ΑΠ > 20/10 από στόχο.

Έναρξη και σε στάδιο 1 αν το 2^ο φάρμακο βελτιώνει το προφίλ του 1^{ου}.

- **ESH reappraisal 2009**

Έναρξη θεραπείας με συνδυασμό σε άτομα υψηλού ΚΑ κινδύνου.

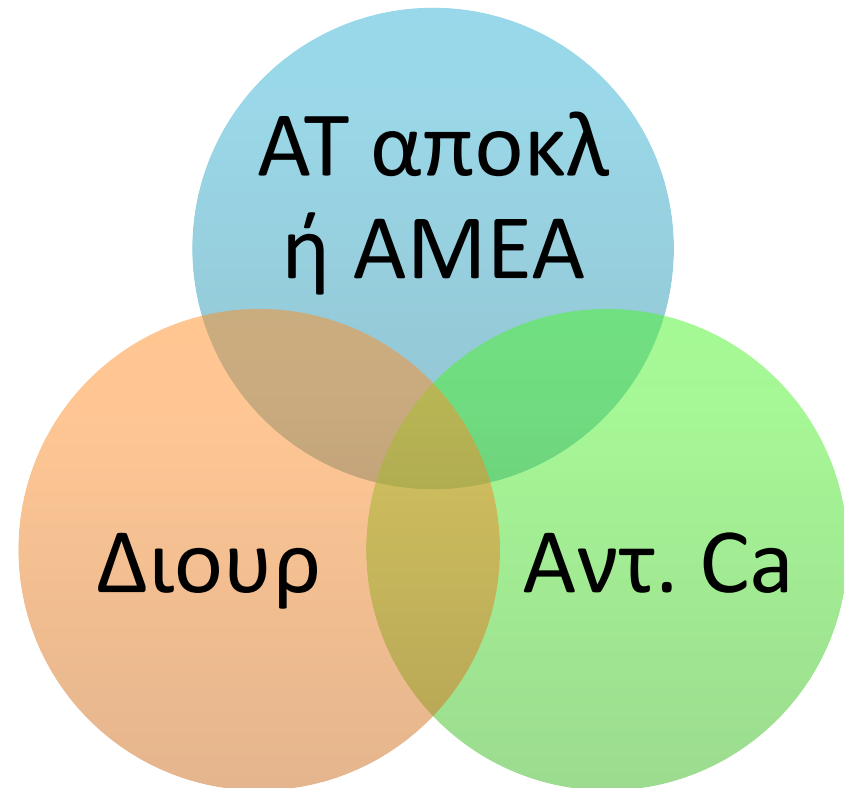
- **NICE 2011**

1^ο βήμα: αποκλ. ΡΑΣ σε < 55 ετών - αντ. Ca σε > 55 ετών.

2^ο βήμα: αποκλ. ΡΑΣ + ανταγ. Ca

Συνδυασμός 3 φαρμάκων;

- ❖ 20% των ασθενών χρειάζονται > 2 αντιυπερτασικά
- ❖ Αποκλειστής ΡΑΣ + Διουρητικό + Ανταγωνιστής Ca
- ❖ Σταθεροί συνδυασμοί 3 φαρμάκων



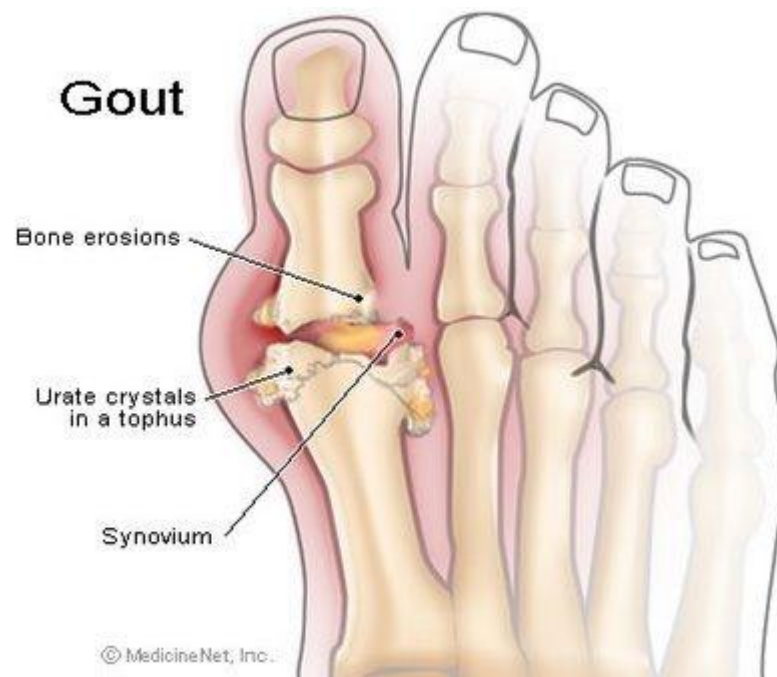
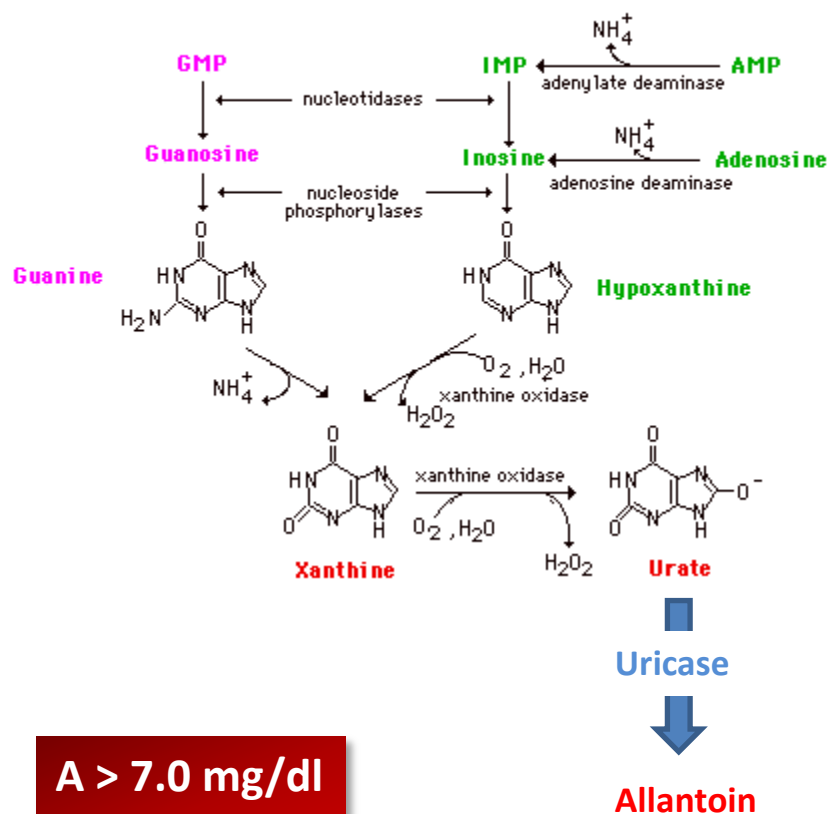
> 3 φάρμακα

- Αλλαγή της υδροχλωροθειαζίδης με χλωρθαλιδόνη
- Ανταγωνιστές αλδοστερόνης
 - Σπιρονολακτόνη
 - Επλερενόνη
- α αποκλειστές
 - Δοξαζοσίνη
 - Τεραζοσίνη
- β αποκλειστές
- Ανταγωνιστές ασβεστίου (μη διϋδροπυριδίνες)
 - Διλτιαζέμη
 - Βεραπαμίλη

Ανθεκτική υπέρταση

- Μικρή περιχειρίδα σε μεγάλο βραχίονα
- Φαινόμενο λευκής μπλούζας
- Κακή συνεργασιμότητα
- Αποτυχία των μη φαρμακευτικών μέσων
 - Αύξηση σωματικού βάρους
 - Βαριά λήψη οινοπνεύματος
- Λήψη ουσιών που αυξάνουν την ΑΠ
 - Κοκαΐνη, κορτικοειδή, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη κλπ
- Δευτεροπαθής υπέρταση
- Αποφρακτική άπνοια ύπνου
- Αύξηση όγκου λόγω
 - Νεφρικής ανεπάρκειας, ↑ λήψης νατρίου, αλδοστερονισμού, ανεπαρκούς διούρησης

Υπερουριχαιμία



Καρδιαγγειακές καταστάσεις και παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με υπερουριχαιμία

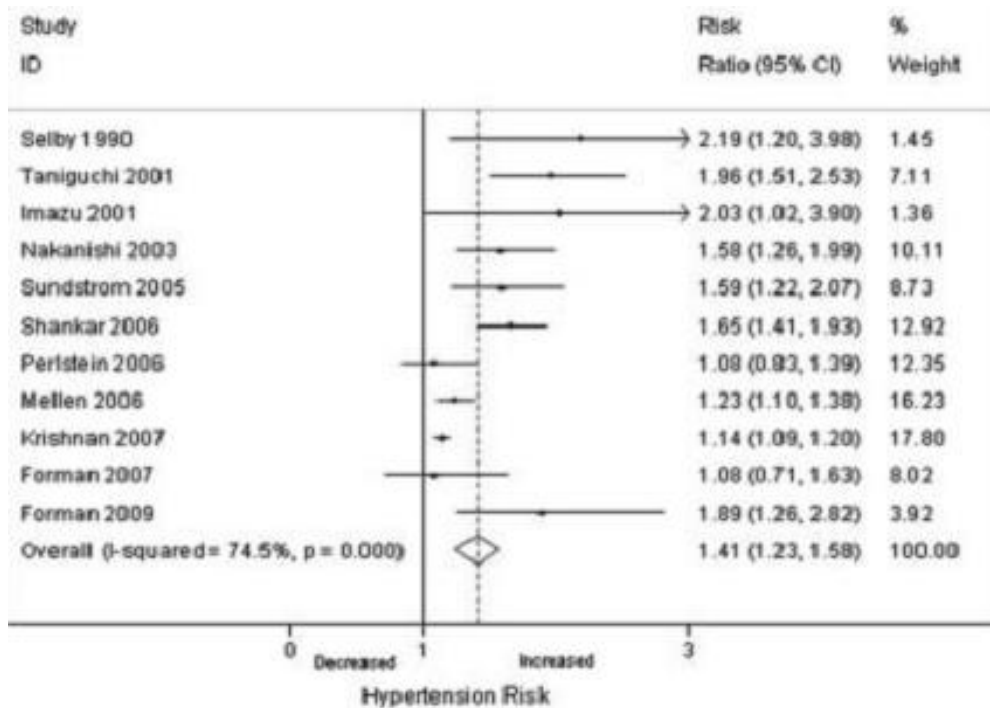
- Υπέρταση και προϋπέρταση
- Νεφρική νόσος (συμπεριλαμβανομένης της μικρολευκωματινουρίας)
- Μεταβολικό σύνδρομο
- Αποφρακτική υπνική άπνοια
- Αγγειοπάθεια (καρωτίδων, περιφερική, στεφανιαίων)
- Εγκεφαλικό επεισόδιο και αγγειακή άνοια
- Προεκλαμψία
- Δείκτες φλεγμονής (CRP, PAI-1, κ.ά)
- Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία
- Οξειδωτικό stress
- Φύλο και φυλή (μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, μαύροι)

Δεδομένα που συνδέουν το ουρικό οξύ με την υπέρταση

- Αυξημένο ουρικό οξύ προηγείται της εμφάνισης υπέρτασης
- Αυξημένο ουρικό οξύ παρατηρείται σε 25–60% των ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση που δε λαμβάνουν θεραπεία και σε σχεδόν 90% των εφήβων με ιδιοπαθή υπέρταση προσφάτου ενάρξεως.
- Η αύξηση του ουρικού οξέος σε ποντίκια προκαλεί υπέρταση.
- Η μείωση του ουρικού οξέος με αναστολείς της ξανθινοξειδάσης μειώνει την ΑΠ σε εφήβους με υπέρταση προσφάτου ενάρξεως.

Hyperuricemia and Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis

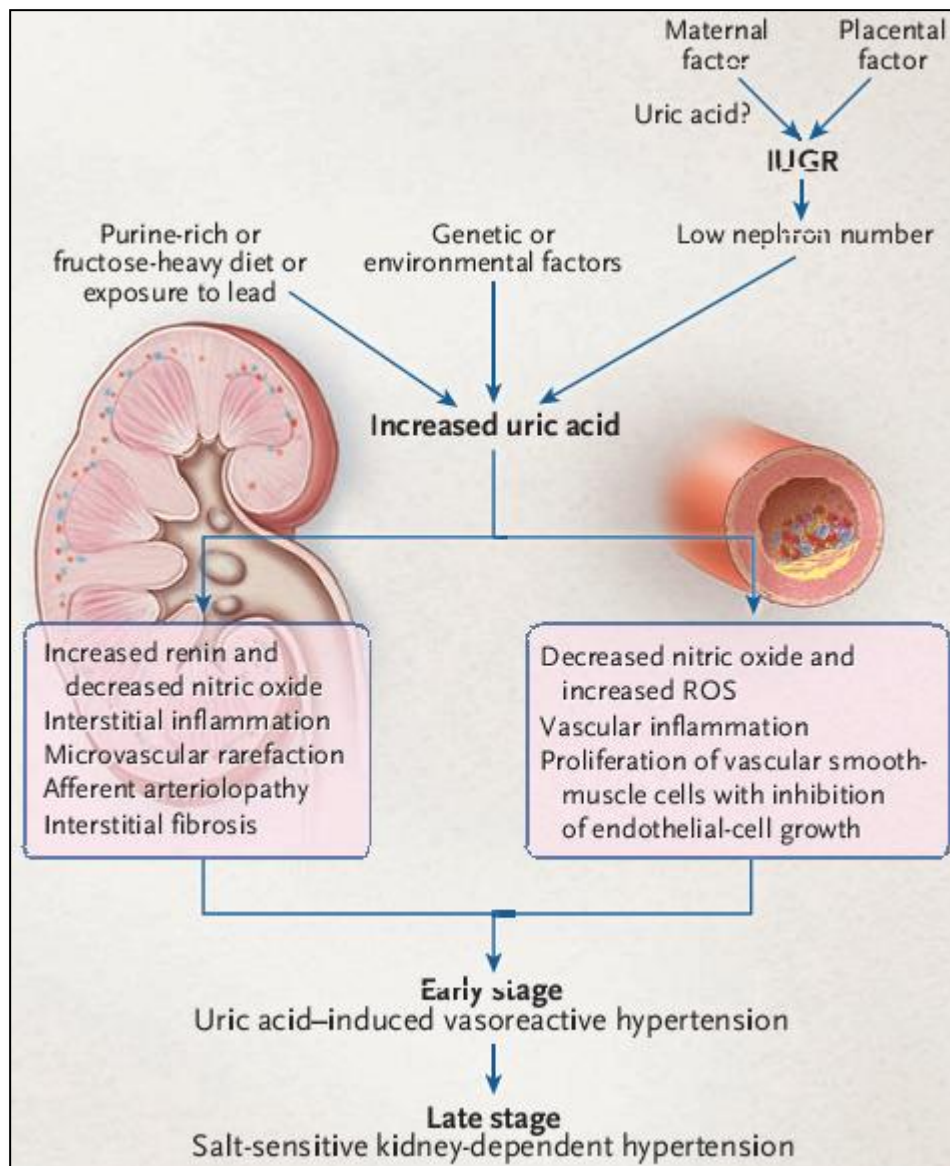
PETER C. GRAYSON,¹ SEO YOUNG KIM,² MICHAEL LAVALLEY,³ AND HYON K. CHOI¹



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η υπερουριχαιμία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης ανεξάρτητα από τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου. Αυτός ο κίνδυνος είναι πιο ισχυρός σε νεότερα άτομα και γυναίκες.

Προτεινόμενος μηχανισμός για την πρόκληση υπέρτασης από το ουρικό οξύ



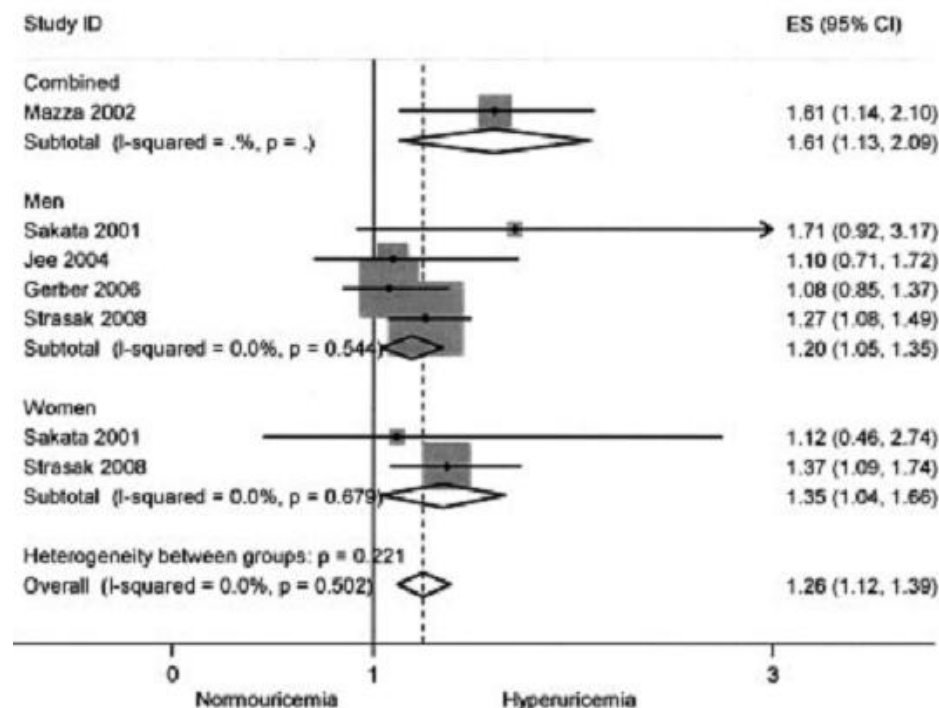
Υπερουριχαιμία και καρδιαγγειακά νοσήματα

Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)
Vol. 61, No. 7, July 15, 2009, pp 885–892
DOI 10.1002/art.24612
© 2009, American College of Rheumatology

ORIGINAL ARTICLE

Hyperuricemia and Risk of Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis

SEO YOUNG KIM,¹ JAMES P. GUEVARA,² KYOUNG MI KIM,³ HYON K. CHOI,⁴ DANIEL F. HEITJAN,¹
AND DANIEL A. ALBERT⁵

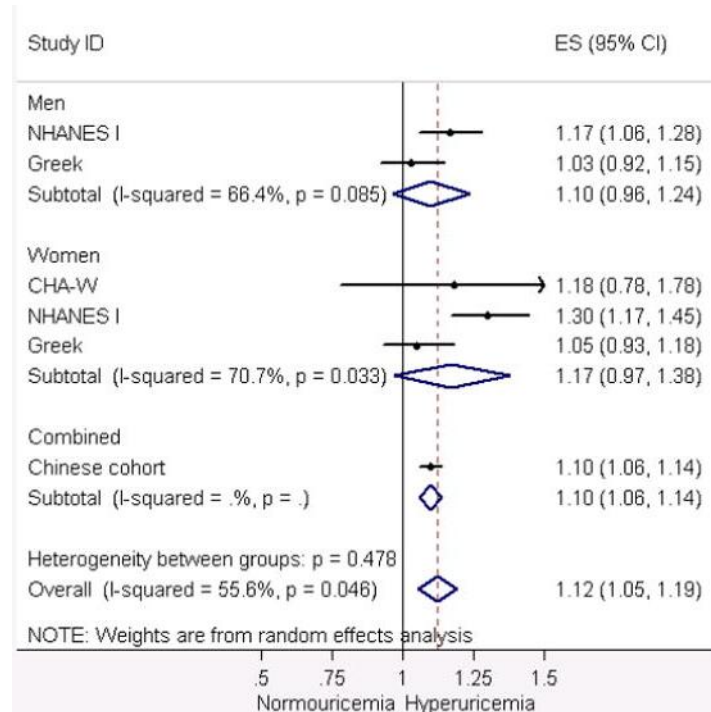


Arthritis Care & Research
Vol. 62, No. 2, February 2010, pp 170–180
DOI 10.1002/acr.20065
© 2010, American College of Rheumatology

ORIGINAL ARTICLE

Hyperuricemia and Coronary Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis

SEO YOUNG KIM,¹ JAMES P. GUEVARA,² KYOUNG MI KIM,³ HYON K. CHOI,⁴ DANIEL F. HEITJAN,⁵
AND DANIEL A. ALBERT⁶



Υπερουριχαιμία και νεφρική νόσος

- Υπό αμφισβήτηση λόγω των πολλών συγχυτικών παραγόντων
- Οποιαδήποτε μείωση της νεφρικής λειτουργίας συνδυάζεται με αύξηση του ουρικού οξέος αφού αυτό αποβάλλεται από τους νεφρούς.
- Εν τούτοις, διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η υπερουριχαιμία μπορεί να είναι ανεξάρτητος παράγων νεφρικής βλάβης λόγω κυρίως μικροαγγειακής επιβάρυνσης.
- $UA > 7\text{mg/dl}$ (416mmol/l) τετραπλασιάζει τον κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου στους άνδρες και τον δεκαπλασιάζει στις γυναίκες.
- Σε ασθενείς υπό αγωγή με αλλοπουρινόλη παρατηρήθηκε βελτίωση της κάθαρσης κρεατινίνης και επιβράδυνση της νεφρικής έκπτωσης.

Ενδείξεις υπο – ουριχαιμικής αγωγής επί ασυμπτωματικής υπερουριχαιμίας

- 1. Επίμονη υπερουριχαιμία με επίπεδα ουρικού οξέος > 13 mg/dL (άνδρες) and 10 mg/dL (γυναίκες)**
 - Αυτές οι ψηλές τιμές μπορεί να είναι νεφροτοξικές
 - Εξαίρεση οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που μπορεί να αναπτύξουν σημαντική υπερουριχαιμία λόγω νεφρικής υποάρδευσης
- 2. Αποβολή ουρικού οξέος στα ούρα > 1100 mg (6.5 mmol) ημερησίως**
 - 50% κίνδυνος λίθων ουρικού οξέος
 - Έναρξη με περιορισμό των πουρινών στη διατροφή και αν χρειάζεται προσθήκη φαρμακευτικής αγωγής
- 3. Οι ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία η οποία επιφέρει εκτεταμένη καταστροφή κυττάρων**