

Φαρμακευτική αντιμετώπιση της Υπέρτασης

Π. Σ. Πασαδάκης

Νεφρολογικό Τμήμα

Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

Ορισμός Αρτηριακής Υπέρτασης

- ž Συστολική ΑΤ ≥ 140 mm Hg
ή Διαστολική ΑΤ ≥ 90 mm Hg
- ž Η διάγνωση είναι βασισμένη σε πολλαπλές (3) μετρήσεις, διαφορετικές ημέρες
- ž Για ασθενείς με **διαβήτη** ή **χρόνια νεφρική νόσο** (group υψηλού κινδύνου), η διάγνωση της υπέρτασης γίνεται με τιμή ΑΤ $> 130/80$ mmHg

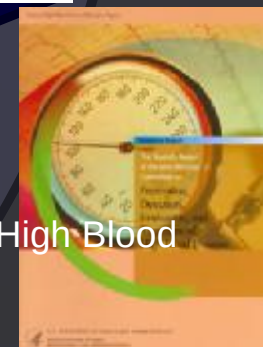


Ταξινόμηση Αρτηριακής Πίεσης

Table 2. Changes in blood pressure classification

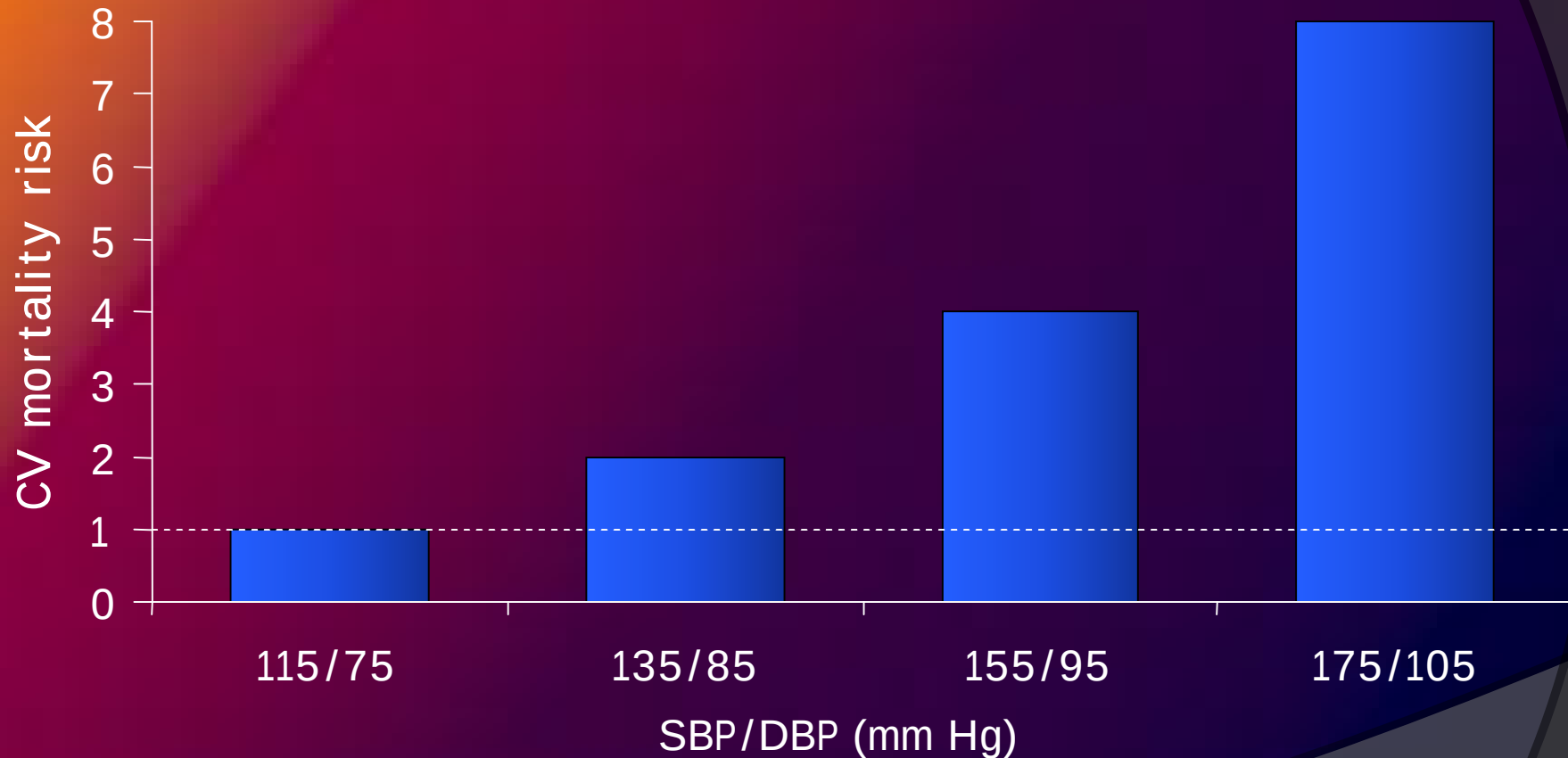
JNC 6 CATEGORY	SBP/DBP	JNC 7 CATEGORY
OPTIMAL	<120/80	→ NORMAL
NORMAL	120-129/80-84	→ PREHYPERTENSION
BORDERLINE	130-139/85-89	→ HYPERTENSION
HYPERTENSION	≥140/90	→ STAGE 1
STAGE 1	140-159/90-99	→ STAGE 2
STAGE 2	160-179/100-109	
STAGE 3	≥180/110	

The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) 1: Hypertension. 2003 Dec;42(6):1206-52. Epub 2003 Dec 1.





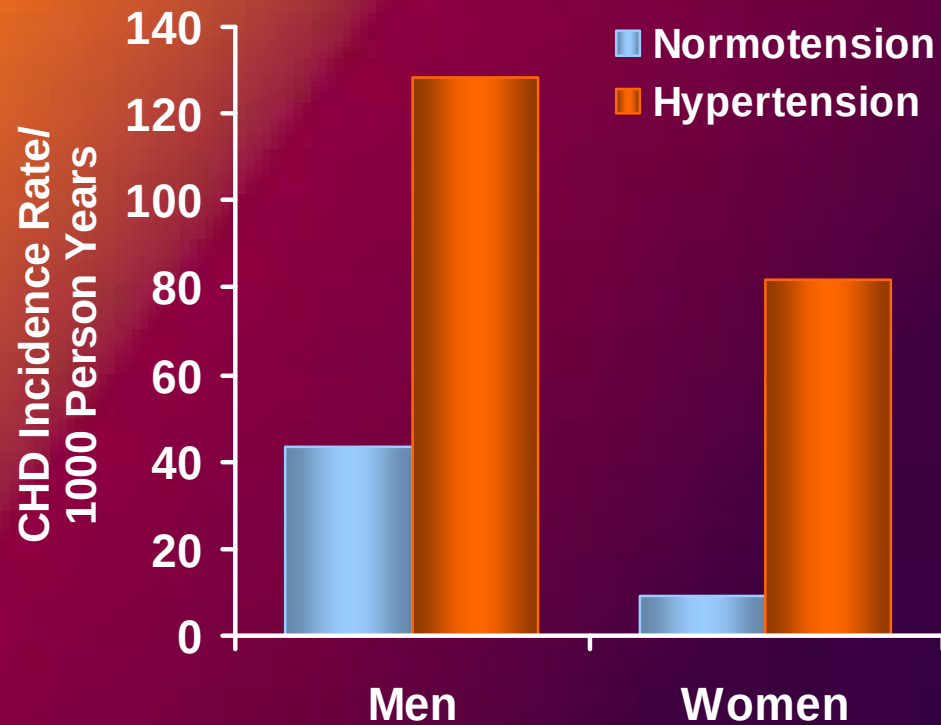
Each 20/10 mm Hg BP Increment Doubles CV Mortality Risk*



* Individuals aged 40-69 years, starting at BP 115/75 mm Hg. CV, cardiovascular; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure. Lewington S, et al. *Lancet*. 2002; 60:1903-1913. JNC VII. *JAMA*. 2003.

Historical Lessons on the Risks of Hypertension and the Benefits of Treatment

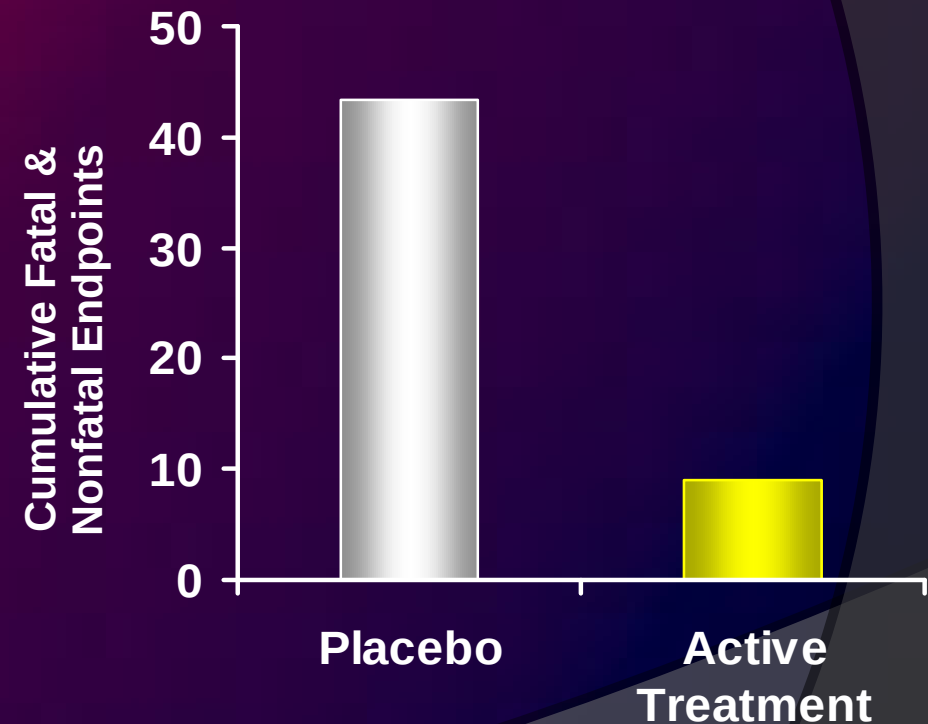
Hypertension Increases Morbidity and Mortality



The Framingham Study

Ann Intern Med. 1961; 55:33–50.

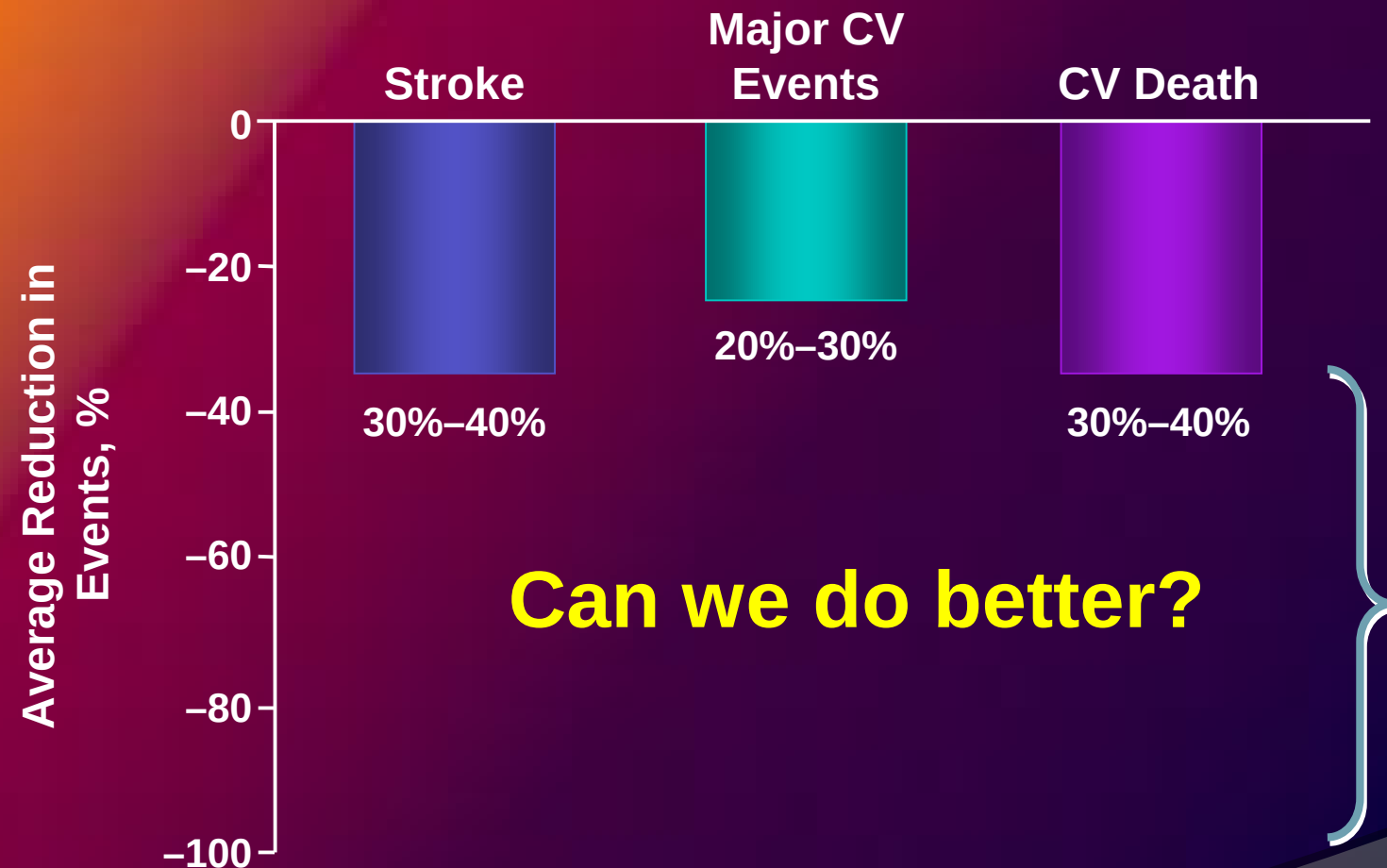
Treatment Decreases Morbidity and Mortality



The Vet. Adm. Study II

JAMA. 1970; 213:1143–1152.

Current Antihypertensive Therapy Reduces CV Events



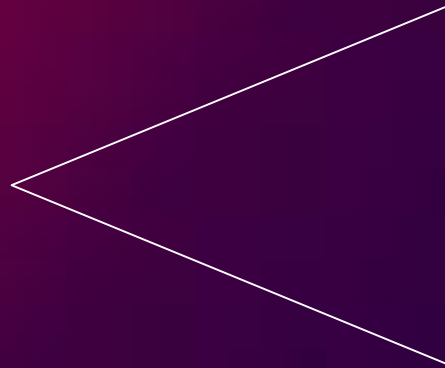
CV=cardiovascular.

Neal B et al. *Lancet*. 2000;356:1955–1964.

BP Differences of 10 mmHg Are Associated With Up to a 40 % Effect on CV Risk

- Meta-analysis of 61 prospective, observational studies
- 1 million adults, 12.7 million person-years at risk

**20 mmHg
decrease in
mean SBP**

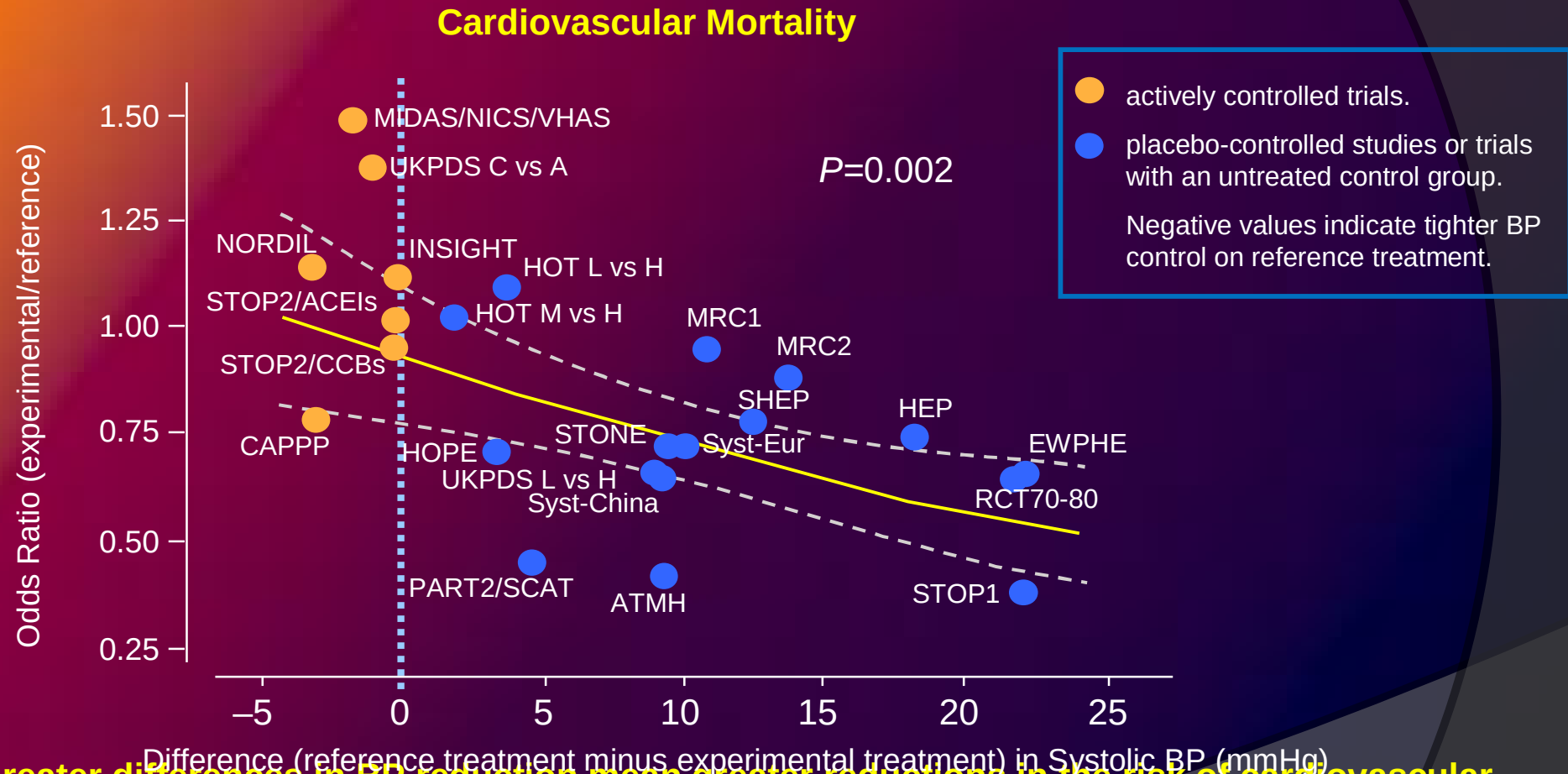


**30% reduction
in risk of IHD
mortality**

**40% reduction in
risk of stroke
mortality**

Importance of Lowering BP

(Data from Multiple Clinical Trials Measuring the Impact of Hypertensive Therapy on Cardiovascular Mortality)



Greater differences in BP reduction mean greater reductions in the risk of cardiovascular mortality.



ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

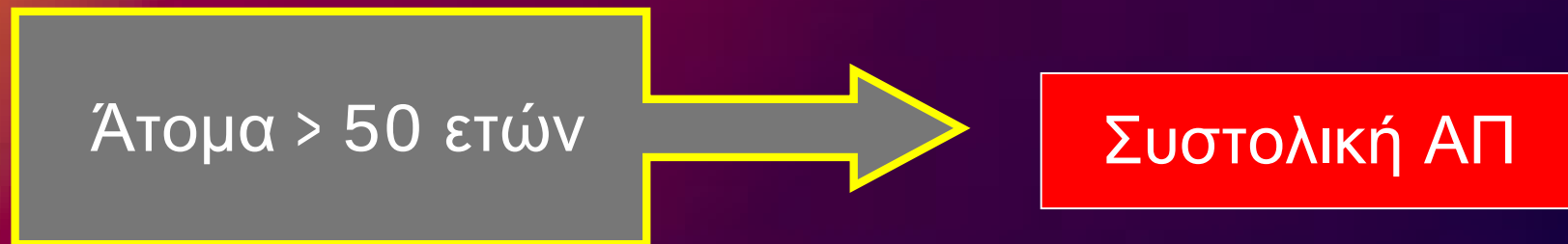
- ζ Μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας
- ζ Επίτευξη ΑΤ $<140/90$ mmHg ή ΑΤ $<130/80$ mmHg, σε ασθενείς με διαβήτη ή χρόνια νεφρική νόσο
- ζ Επίτευξη στόχου για συστολική ΑΤ ιδιαίτερα σε άτομα ≥ 50 ετών



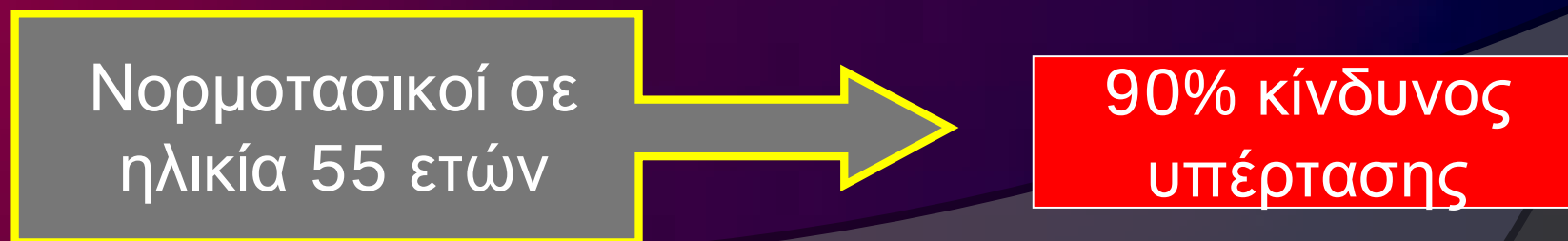


ΝΕΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΓΝΩΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΥΝΗΜΑΤΑ-ΚΛΕΙΔΙΑ (I)

- ζ Για ασθενείς > 50 ετών **η συστολική ΑΠ** αποτελεί σημαντικότερο καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου από ότι η διαστολική ΑΠ



- ζ Οι ασθενείς που είναι νορμοτασικοί στην ηλικία των 55 έχουν κατά 90% κίνδυνο να αναπτύξουν υπέρταση





Αλγόριθμος για τη Θεραπεία της Υπέρτασης

Τροποποίηση διαβίωσης

- Απώλεια βάρους
- Φυσική δραστηριότητα
- Δίαιτα DASH
- Άναλος δίαιτα
- Περιορισμός αλκοόλ



ΑΠ στόχος: **< 140/90** mmHg
και **130/80** mmHg για διαβητικούς και νεφροπαθείς



ΑΛΛΑΓΕΣ ΤΡΟΠΟΥ

ΖΩΗΣ

ΑΛΛΑΓΕΣ	ΚΑΤΑ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΣΥΣΤΟΛΙΚΗΣ ΑΠ



Lifestyle Recommendations for Hypertension: Dietary

- High in fresh fruits
- High in vegetables
- High in low fat dairy products
- High in dietary and soluble fibre
- High in plant protein
- Low in saturated fat and cholesterol

Dietary Sodium

Restrict to target range of 65-100 mmol/day
(Most of the salt in food is hidden and comes from processed food)

Dietary Potassium

If required, daily dietary intake
>80 mmol

~~Calcium supplementation~~

No conclusive studies for hypertension

~~Magnesium supplementation~~

No conclusive studies for hypertension

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/onpp-bppn/food_guide_rainbow_e.html

2007 Canadian Hypertension Education Program Recommendations

Lifestyle Recommendations for Hypertension. Physical Activity

Should be prescribed to reduce blood pressure

F

Frequency - Four to seven days per week

I

Intensity - Moderate

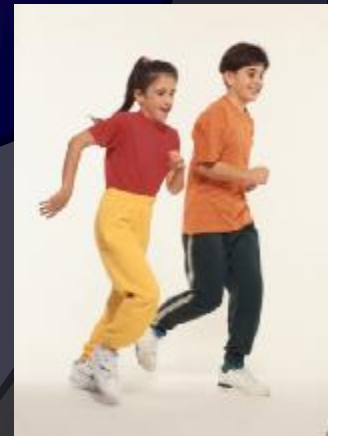
T

Time - 30-60 minutes

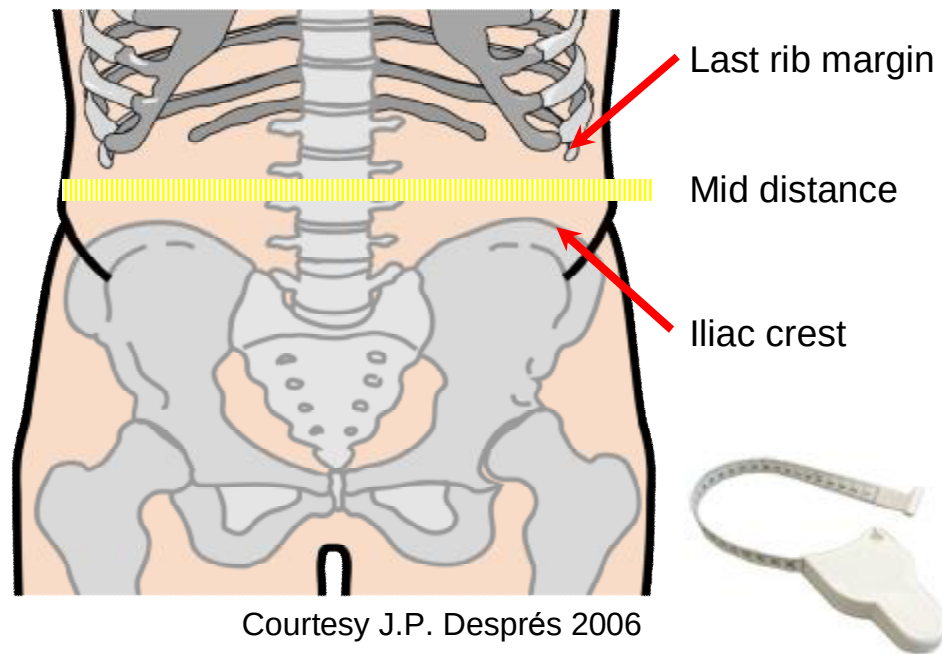
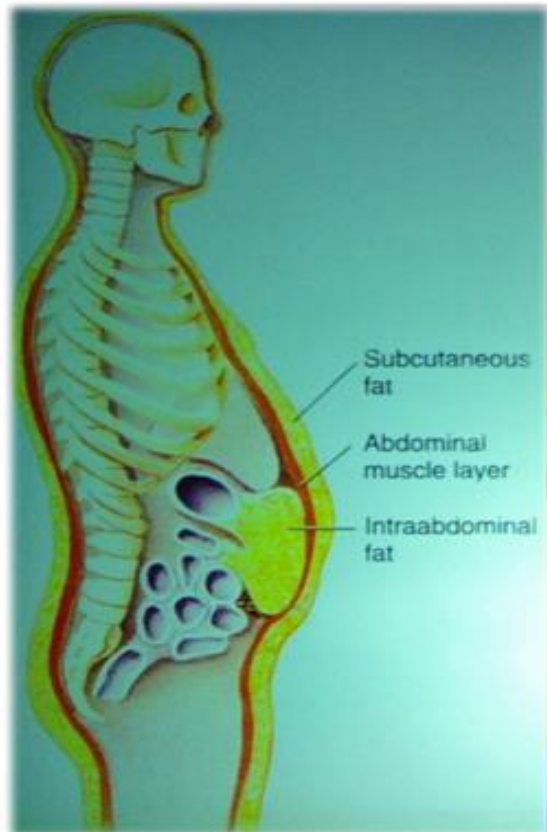
T

Type
cardiorespiratory activity
- Walking, jogging
- Cycling
- Non-competitive swimming

Exercise should be prescribed as adjunctive to pharmacological therapy



Waist circumference measurement



Courtesy J.P. Després 2006

Waist Circumference: < 102 cm for men
< 88 cm for women



ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΔΙΑΒΙΩΣΗΣ

Αν δεν επιτευχθεί ο στόχος (<140/90 mmHg ή 130/80mmHg στους
διαβητικούς και τους νεφροπαθείς)

2. ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΛΥΤΙΚΑ:

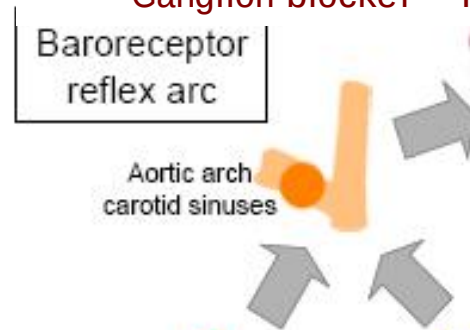
β -blockers - propranolol, nadolol, timolol, metoprolol, acebutolol, penbutolol, pindolol

α_1 -blockers - prazosin, tetrazosin, doxazosin

Central α_2 -adrenergic agonists – α -methyldopa, clonidine

Adrenergic synthesis / release blockers - reserpine, granethidine

Ganglion blocker - T



Heart rate
contractility

β_1 -AR

β -blockers

4. ΑΓΓΕΙΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΑ:

hydralazine, minoxidil, Na nitroprusside, diazoxide

5. ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ (CCB):

nifedipine, amlodipine, felodipine, Verapamil, Diltiazem,

$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$
exchange

Arterial
Blood
Pressure

Cardiac
output

Stroke
volume

3. A-MEA, AT-II ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ:

ACE inhibitors –

captopril, enalapril, enalaprilat, lisinopril, benazepril

AT-II receptor antagonists – losartan, ...

Renin inhibitors

1. ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ

Thiazide - Hydrochlorothiazide

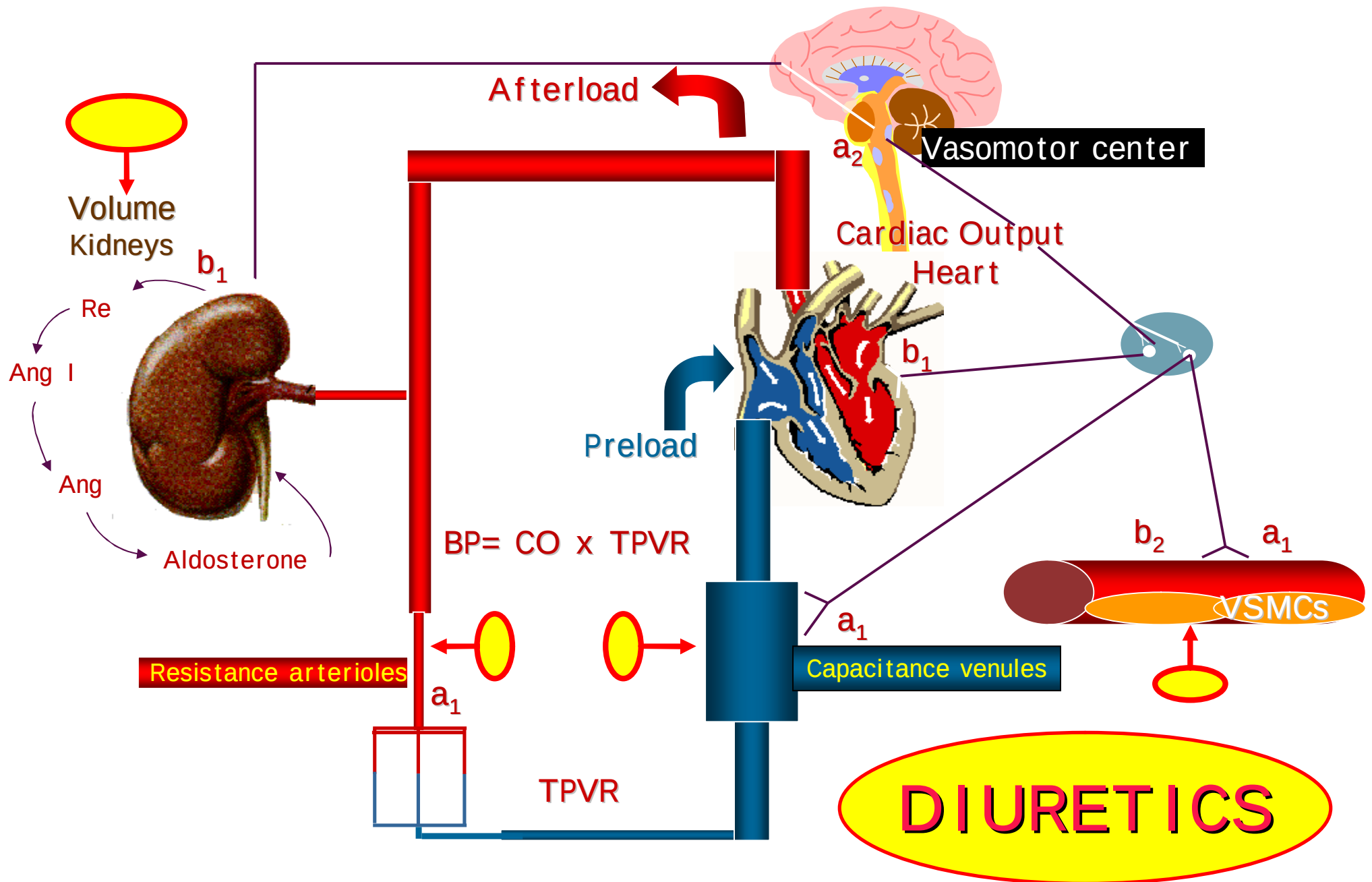
Loop - furosemide, torsemide, ethacrynic acid

Potassium sparing - amiloride, spironolactone, triamterene

ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ

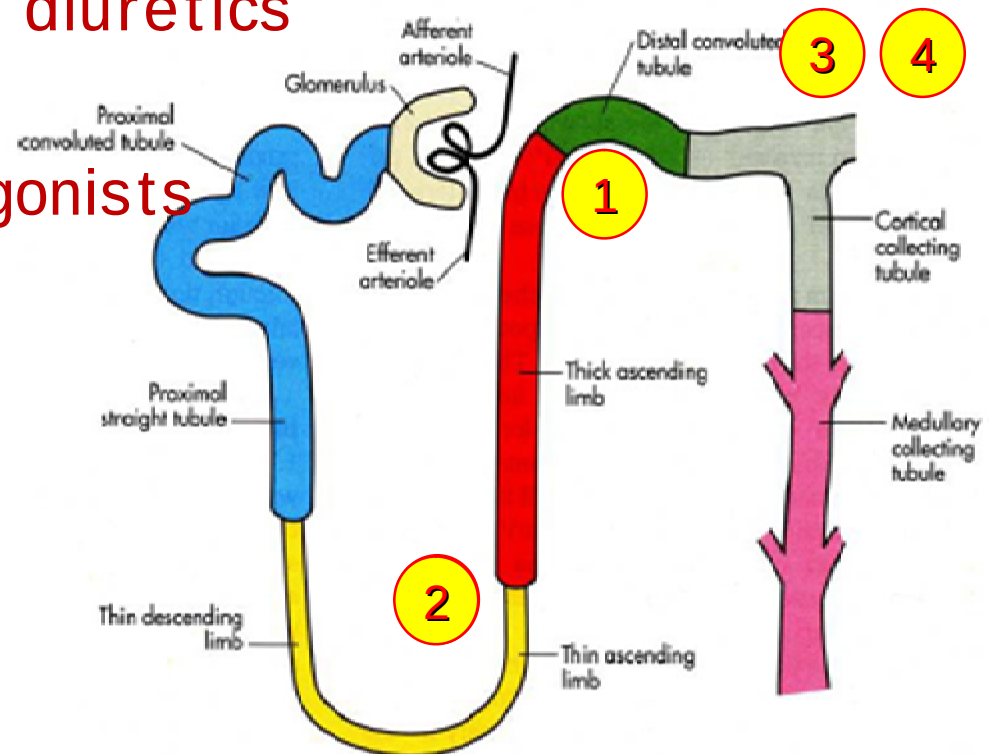
I. ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ

- 1^{ης} γραμμής αντιυπερτασικά φάρμακα.
- Σχετικά ασφαλή και αποτελεσματικά.
- Δίνονται από το στόμα, **μόνα τους** ή μαζί με άλλα ΑΥ.
- Κατάλληλα για ενήλικες.
- Χαμηλό κόστος.



Diuretics

1. ++++ Thiazides and thiazides-like diuretics
2. + Loop diuretics
3. ++ Potassium sparing diuretics
4. ++ Aldosterone antagonists



Thiazides - δράση

Ž Δρούν στο άπω Εσπειραμένο Σωληνάριο

- Αναστέλλουν τη συμμεταφορά Na / Cl
- Η δράση ξεκινά σε 1-2 ώρες (από το στόμα) και διαρκεί 12-24 ώρες.

Ž Bendroflumethiazide [NATURETIN]

Ž Benzthiazide [EXNA]

Ž Chlorothiazide [DIURIL]

Ž Hydrochlorothiazide [HYDRODIURIL]

Ž Hydroflumethiazide [SALURON]

Ž Methyclothiazide [ENDURON]

Ž Polythiazide [RENESE]

Ž Sulfonamide related compounds

§ Chlorthalidone [HYGROTON]

§ Indapamide [FLUDEX]

§ Metolazone [MYKROX, ZAROXOLYN]

Ž Longer acting and more powerful.

Thiazides - δράση

- ž Αρχική δράση:
 - Νατριούρηση, Διούρηση,
 - ελάττωση ΕΞΥ και κυκλοφορούντα όγκου*
- ž Χρόνια δράση: ελάττωση PVR
- ž Δεν είναι δραστικές σε Νεφρική ανεπάρκεια (< 30 ml/min)
- ž Ιδιαίτερα χρήσιμα σε ηλικιωμένους, παχύσαρκους
- ž ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ με α-ΜΕΑ και β-blockers
- ž Δίνονται ΜΙΑ ΦΟΡΑ ημερησίως

*ανταγωνίζονται την κατακράτηση H_2O και Na των αγγειοδιασταλτικών

Thiazides - Ανεπιθύμητες Δράσεις

- Σε χαμηλές δόσεις είναι καλά ανεκτές
- Μπορεί να προκαλέσουν:
 - ΥποΚαλιαιμία (προσοχή σε ασθενείς με αρρυθμίες- δακτυλίτιδα)
 - Αύξηση λιπιδίων
 - Δυσανεξία Glucose
 - Υπερουριχαιμία
 - ΥπερΑσβεστιαμία (ελάττωση Ca^{++} ούρων)
 - Πολύ σπάνια: σοβαρό εξάνθημα, θρομβοκυττοπενία, λευκοπενία

Thiazides - ΕΠΙΛΟΓΗ

ΝΑΙ: (ΧΡΗΣΙΜΕΣ σε) ΟΧΙ: (ΑΠΟΦΥΓΗ σε)

- | | |
|--|-------------------------|
| ✗ Ηλικιωμένους | ✗ Ασθενείς με τύπου 2 |
| ✗ Ασθενείς με Καρδιακή ανεπάρκεια | Διαβήτη |
| ✗ Σε μεγάλη πρόσληψη NaCl | ✗ Υπερλιπιδιαμία |
| ✗ Συνδυασμό με 1 ^{ης} γραμμής Αν/κά | ✗ Ουρική αρθρίτιδα |
| | ✗ GFR < 30ml/min |
| | ✗ Sexually active males |

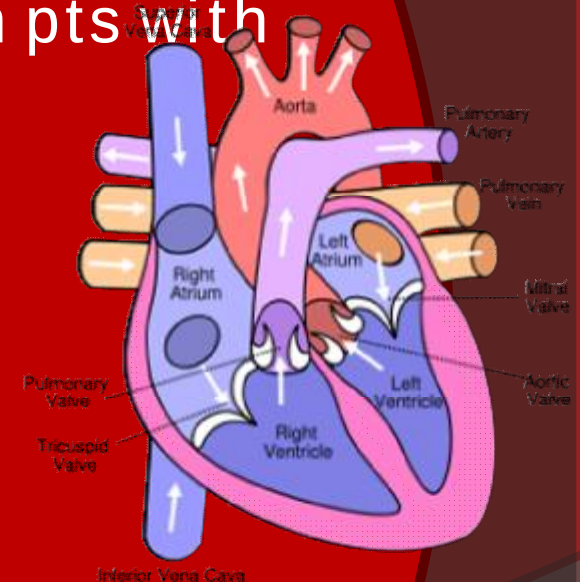


a low dose thiazide diuretic

ž in both younger and older patients **provides better cardioprotection** than an ACE-I or a CCB in pts with risk factors for CAD, including

- LVH,
- type 2 diabetes,
- previous MI or stroke,
- current cigarette smoking habits,
- hyperlipidemia, or
- atherosclerotic cardiovascular disease

ACE-i,
ARBs, and/or
beta blockers



thiazide diuretic should be prescribed

- in the absence of an indication for any other specific drug(s) or
- when goal blood pressure has not been attained

Διουρητικά «αγκύλης» Henle

- ž 2^{ης} γραμμής Αντιυπερτασικά
 - ž Είναι πιο δραστικά από τις θειαζίδες σε $GFR < 30 \text{ ml/min}$
 - ž Αυξάνουν το Ca^{++} των ούρων
 - ž Δρουν ταχέως (σε 1 h per os, $\frac{1}{2}$ h ΕΦ), δράση διαρκεί 6 ώρες
 - ž Σε υπερτασικούς με ΧΝΝ για τον έλεγχο του όγκου/ $NaCl$
-
- ž Furosemide [LASIX]; Bumetanide[BURINEX];
 - ž Ethacrynic Acid [EDECRIN]; Torsemide [DEMADEX]

Διουρητικά

«καλιοσυντηρητικά»

Potassium-Sparing Diuretics

- ž 2^{ης} γραμμής Αντιυπερτασικά
- ž Είναι Na⁺ channel inhibitors
- ž Χρησιμοποιούνται
 - μαζί με άλλα για την αύξηση της Νατριούρησης ή τη
 - διόρθωση υποκαλιαιμίας (ασθενείς που λαμβάνουν δακτυλίτιδα)

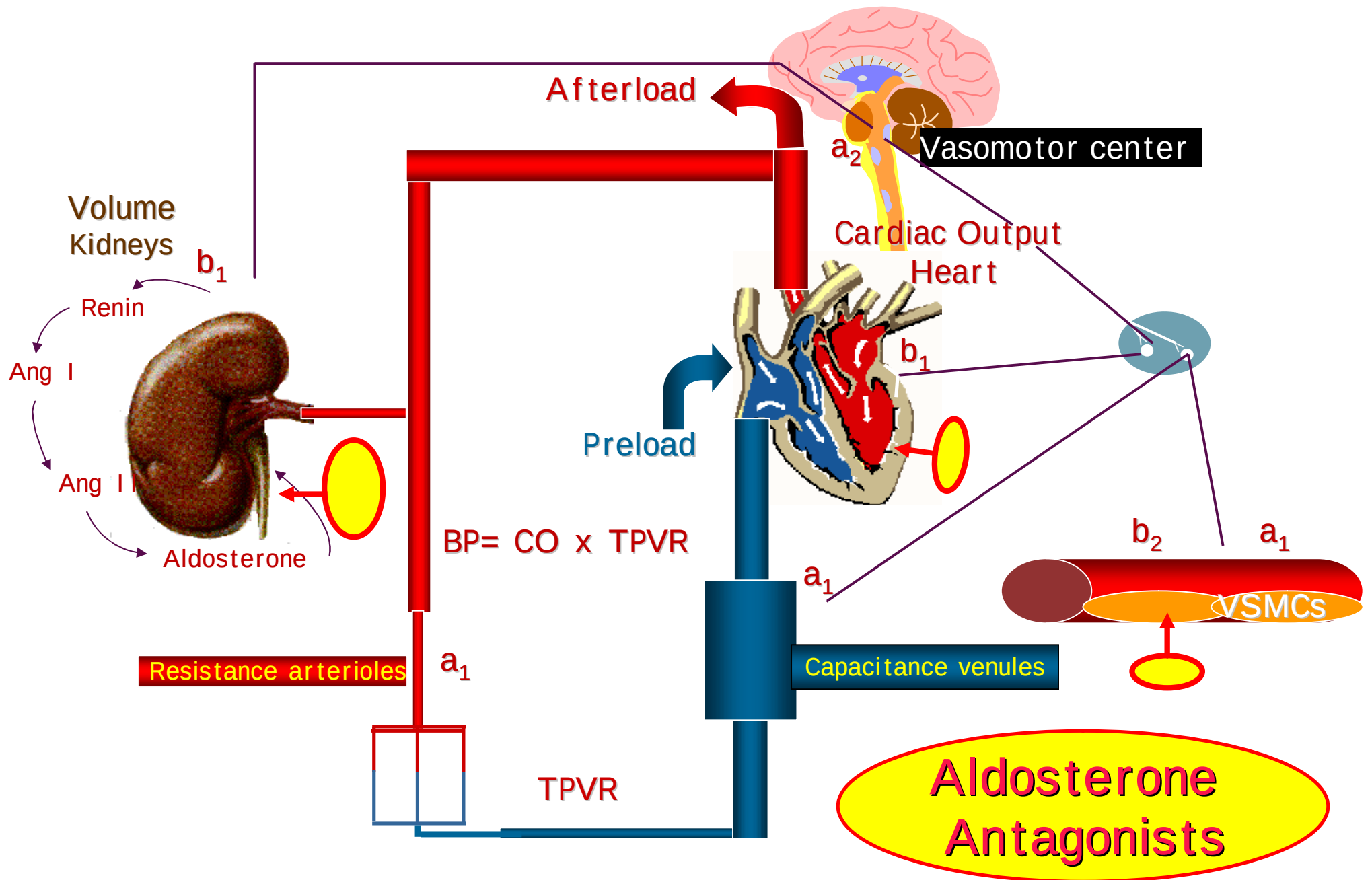
ž Amiloride [MIDAMOR]; Triamterene [DYRENIUM]

Amiloride Hydrochloride (AH) + Hydrochlorothiazide

AH + Furosemide

MODURETIC: tab (5+50) mg x 30, 1045

FRUMIL: tab (5+40) mg x 28, 2073



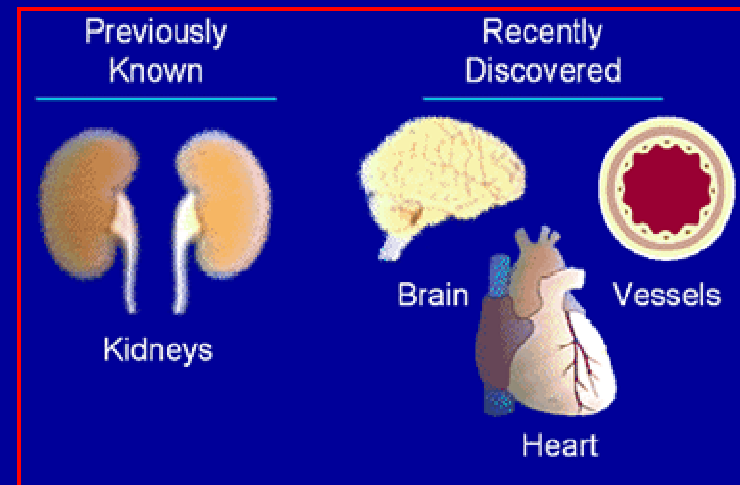
Aldosterone Antagonists

ζ Δράση Aldosterone:

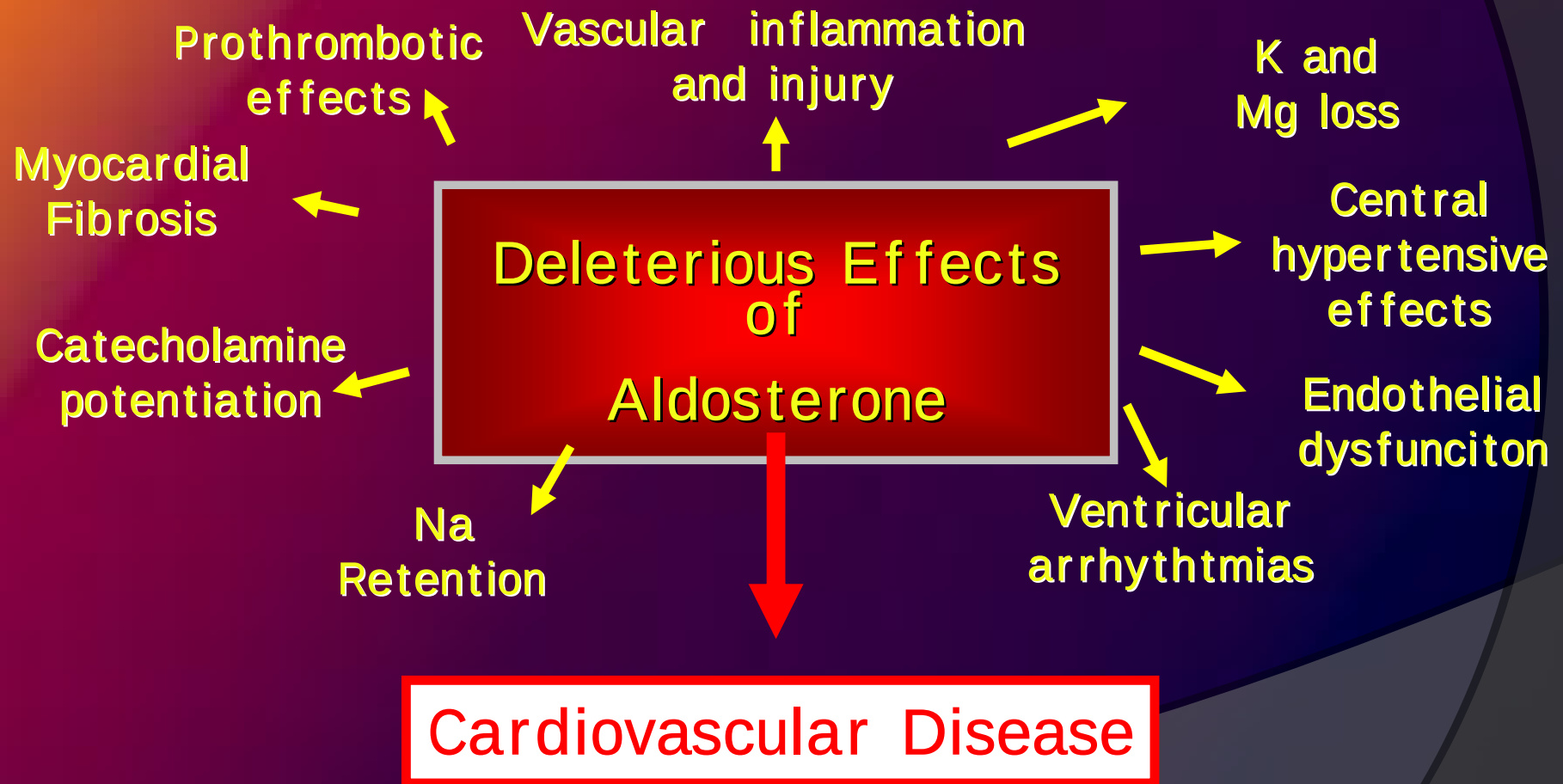
– Ανταλλαγή ιόντων στο Αθροιστικό Σωληνάριο:

- ο αυξάνει την επαμάρρωση Na^+ (Active)
- ο αυξάνει την έκκριση K^+ (Passive?)
- ο αυξάνει την έκκριση H^+ (Active & passive)

– Εντοπισμός ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ALDO



Aldosterone Antagonists



Aldosterone Antagonists



ž Spironolactone [ALDACTON®]

- 25, 50 & 100 mg 50-100 mg for HNT (μέχρι 400 mg για ΥΠΑΛΔ),
- Υπερ-αλδοστερονισμός,
- Σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA Class IV),
- Υπερκαλιαιμία, Γυναικομαστία
- Βελτίωση επιβίωσης-ελάττωση νοσηλείας (RALES Study)

Aldosterone Antagonists

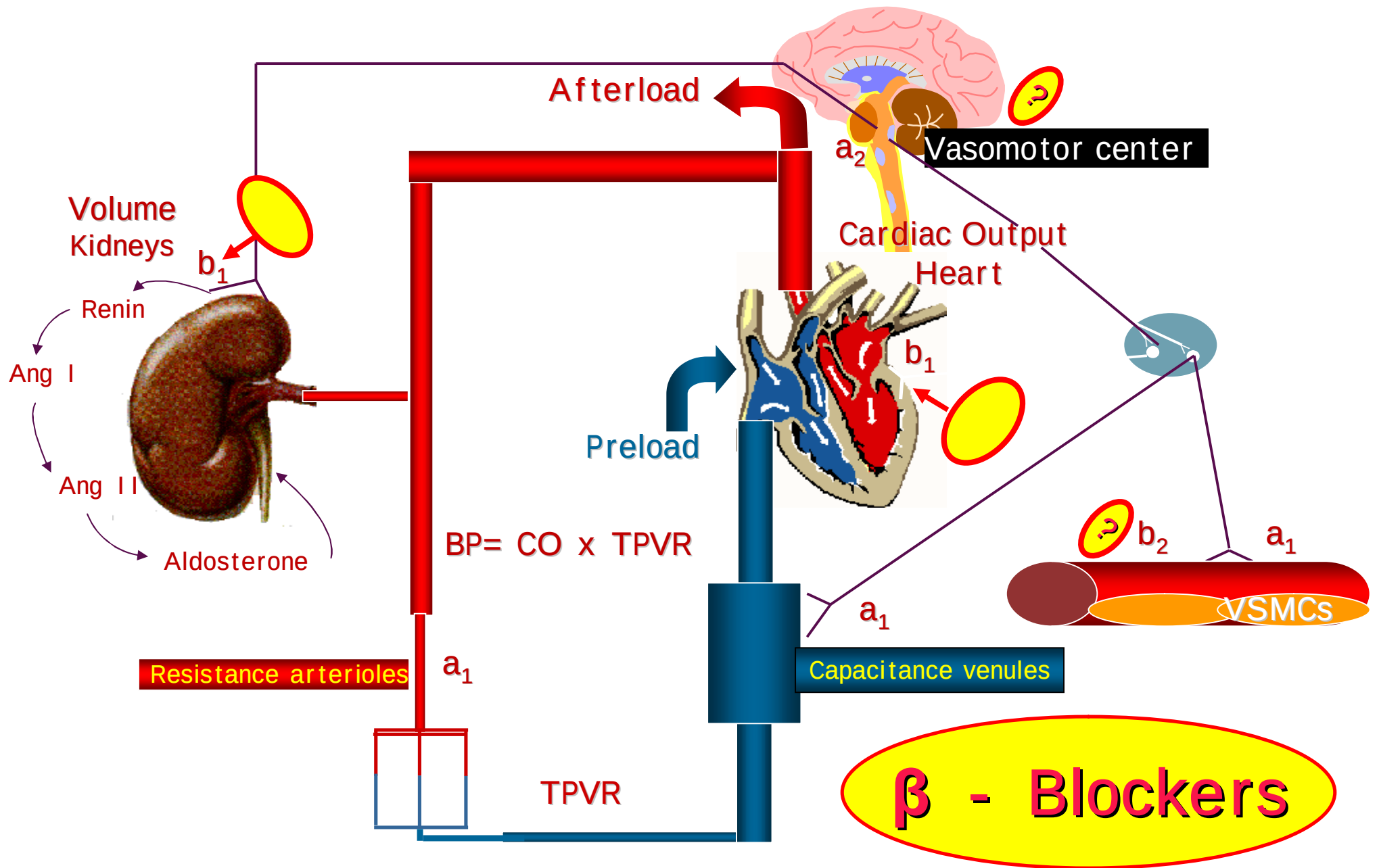


ž Eplerenone [INSPRA® 25 & 50 mg/tab]

– Selective aldosterone receptor antagonists (SARA)

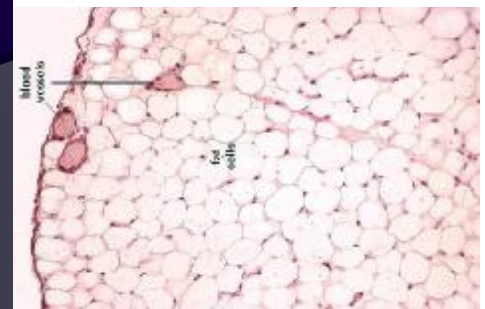
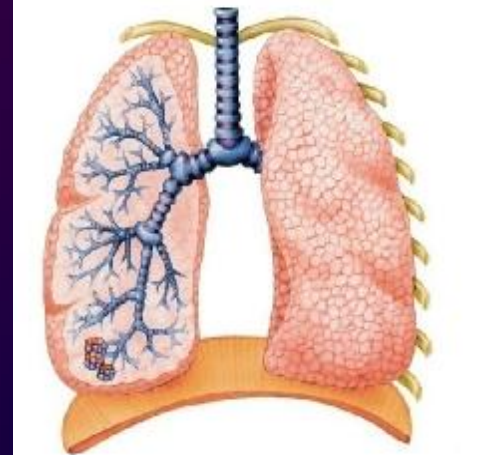
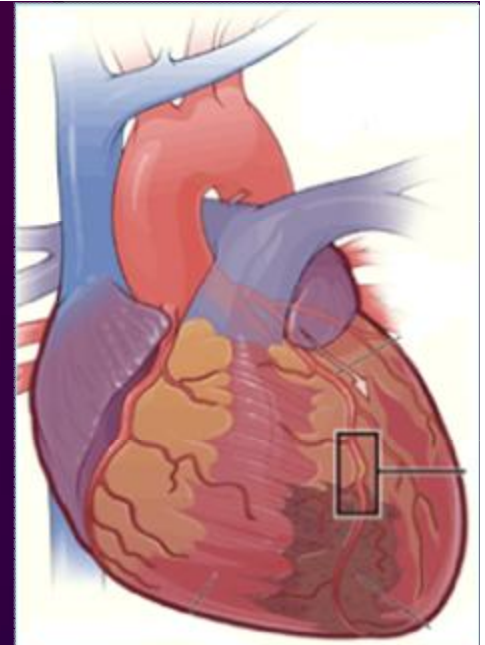
- Υπέρταση και ΚΑ μετά από ΕΜ μυοκαρδίου (EPHESUS Study)
- Anti-oxidant effects (?)
- Μεταβολίζεται από CYP450 3A4
(clarithromycin, erythromycin, ketoconazole)
- Αυξάνει τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας
- Λιγώτερες ανεπιθύμητες δράσεις (γυναικομαστία)
- Πιό ακριβό

Beta Blockers (... lol)



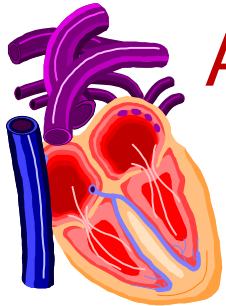
B- receptors

- ž **β_1 - receptors** are located mainly in the heart (kidneys): Activation of these receptors results in increases in heart rate, contractility, and atrioventricular (AV) conduction, and a decrease in AV node refractoriness.
- ž **β_2 - receptors** are located mainly in the lungs, gastrointestinal tract, (heart, liver, uterus, vascular smooth muscle, and skeletal muscle): Activation of these receptors result in vasodilatation and bronchodilatation.
- ž **β_3 - receptors** are located in adipose tissue and the heart: activation of these receptors may mediate catecholamine-induced thermogenesis and may reduce cardiac contractility



B- Blockers

Μηχανισμοί και Θέσεις Δράσης



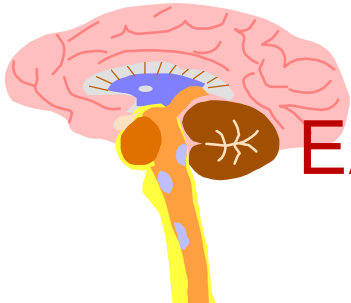
Αρνητική Χρονότροπος
& Ινότροπος Δράση

Ελάττωση καρδιακού όγκου παλμού
Ελάττωση φλεβικής επαναφοράς
και όγκου πλάσματος



Αναστολή
έκκρισης Ρενίνης,
AGII, ALDO,
↓PVR

- Αναστολή έκκρισης ρενίνης
- Ελάττωση περιφερικών αντιστάσεων
- Βελτίωση αγγειακής compliance
- Resetting επιπέδου των baroreceptor
- Δράση σε prejunctional β_2 -receptors
- Μείωση της απάντησης στις κατεχολαμίνες (stress, exercise)



Ελάττωση αδρενεργικής
διέγερσης

- ΚΝΣ δράση

B - Blockers

ž Καρδιοεκλεκτικότητα (β -1 vs β -2)

- Εξαφανίζεται σε αυξημένη δόση*

Acebutolol
ατενολόλη
βισοπρολόλη
Μετοπρολόλη
Εσμολόλη

ž Intrinsic Sympathomimetic Activity (ISA)

- Προκαλούν λιγώτερη βραδυκαρδία (και ψυχρότητα στα κάτω άκρα)

Acebutolol
penbutol
οξπρενολόλη
πινδολόλη

ž Block α -1 αδρενεργικών υποδοχέων

- Δρούν με μικτό τρόπο (BB και α_1 -adrenergic υποδοχείς), με αποτέλεσμα την ελάττωση των PVR (αρτηριακή αγγειοδιασταλτική δράση, διατήρηση υψηλότερου CO).

Labetalol,
Carvedilol

B- Blockers

ž Pharmacokinetics

ο Λιποδιαλυτοί vs. Υδατοδιαλυτοί

- Οι υδατοδιαλυτοι
 - είναι λιγότερο πιθανό να εισέλθουν στο ΚΝΣ (προκαλούν λιγότερες διαταραχές του ύπνου και εφιάλτες)
 - απεκκρίνονται από τους νεφρούς και συσσωρεύονται σε νεφρική ανεπάρκεια
- Οι λιπόφιλοι
 - απορροφούνται πλήρως από γαστ, απεκκρίνονται ηπατικά
 - περνούν στο ΚΝΣ

ατενολόλη,
σελιπρολόλη
ή
ναδολόλη,
σοταλόλη

propranolol,
metoprolol

ž Membrane-Stabilizing Activity (MSA)

- ο Quinidine-like ή τοπική αναισθητική δράση στο καρδιακό δυναμικό (σημασία σε δηλητηρίαση από β-blocker)

propranolol,
labetalol,
pindolol

Beta Blockers

ž Beta-1,2-Non-Selective

- Propranolol [INDERAL]
- Nadolol [CORCARD, LOBIVON]
- Carteolol [CARTROL] *
- Timolol [TIMOLOL]
- X – Pindolol [VISKEN] *
- Sotalol [SOTALOL]
- Penbutol [LEVATOL] *

– Beta-1-Selective

- Acebutolol [SECTRAL] *
- Atenolol [TENORMIN]
- Betaxolol [KERLONE]
- Bisoprolol [PACTENS]
- X ○ Esmolol [BREVIBLOC]
- Metoprolol [LOPRESOR]
- Nebivolol (NEBILET)

* ISA

Beta-1,2/**Alpha 1**Selective

Labetalol [TRANDATE, NORMODYNE]

Carvedilol [COREG]

Celiprolol (SELECTOL)

→ I.V for hypertensive urgency
→ for treatment of heart failure

B-Blockers – **Ανεπιθύμητες Ενέργειες**

- ž Βρογχόσπασμος
- ž Βραδυκαρδία/καρδιακό block (heart block)
- ž Απόκρυψη και παράταση συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας
- ž Απότομη διακοπή μπορεί να επισπεύσει το ΕΜ
- ž Ψυχρά άκρα, Raynaud's, διαλείπουσα χωλότητα
- ž Ελάττωση αντοχής άσκησης; κόπωση, κατάθλιψη, ανικανότητα
- ž ΚΝΣ: διαταραχές ύπνου, έντονα όνειρα, εφιάλτες
- ž Διαταραχή λιπιδίων πλάσματος (↑TG, ↓HDL- Cho (propranolol)).

Withdrawal syndrome (nervousness, tachycardia, angina, BP increase).

B- Blockers - Ενδείξεις

Υπέρταση και:

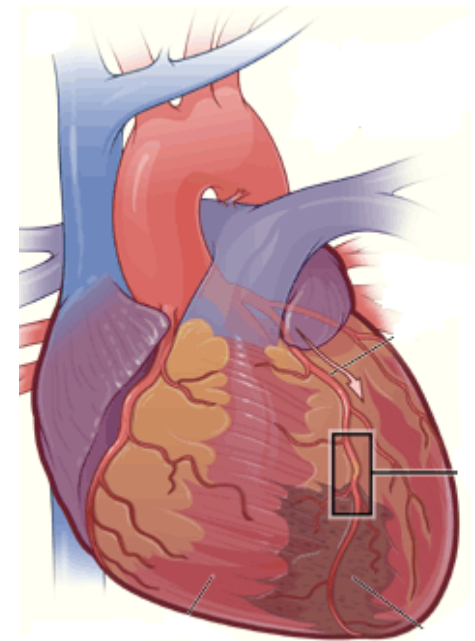
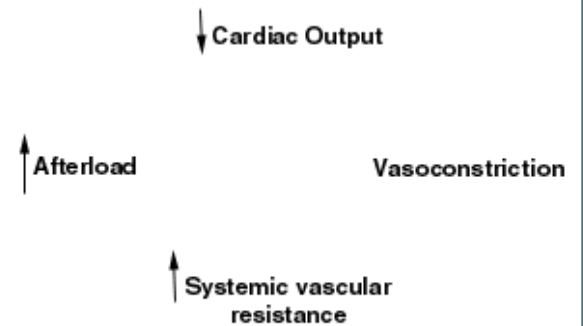
- Στεφανιαία νόσο (Nitrates+Aspirin +BB*)
- Έμφραγμα μυοκαρδίου (BB με ISA)
- Κοιλιακή αρρυθμία

Καρδιακή ανεπάρκεια

Carvedilol,
Bisoprolol,
Metoprolol

* NO BB με ISA

Vicious Cycle of Heart Failure



B- Blockers

ζ ΝΑΙ: (χρήσιμοι σε)

- Νέοι ασθενείς
- Αγχώδεις
- Στηθάγχη
- Μετά το ΕΜ

ζ ΟΧΙ: (αποφυγή σε)

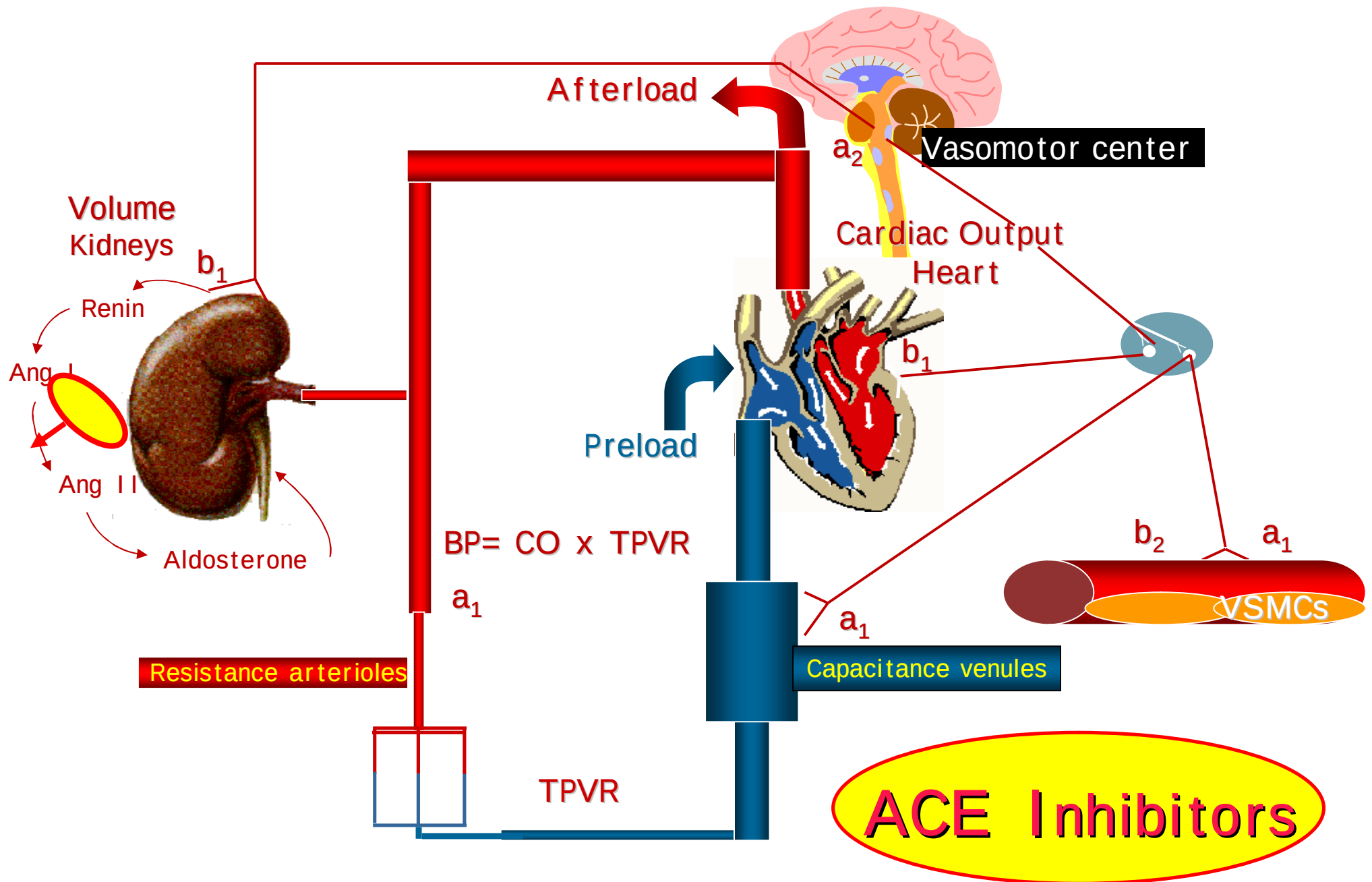
- Ασθενείς με ΧΑΠ
- IDDM
- Περιφερική αγγειοπάθεια
- Raynaud's syndrome
- 2^{ου} -3^{ου} βαθμού αποκλεισμό

The role of beta blockers as primary therapy

ž is not clear.

- Compared to other antihypertensive drugs, BB may be associated with a small absolute increase in the rate of stroke (particularly among smokers) and perhaps, with atenolol, a small increase in mortality.
- These effects are primarily seen in patients over age 60.
- In the absence of a specific indication for their use, we suggest that BB not be used as primary therapy for hypertension in patients over age 60.

Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs)



Angiotensin II

Peripheral resistance

1. Direct vasoconstriction
2. Enhancement of peripheral noradrenergic neurotransmission
3. Increased central (CNS) sympathetic discharge
4. Release of catecholamines from adrenal medulla

Rapid
Pressor Response

Renal function

1. Increases Na^+ reabsorption
2. Releases aldosterone from adrenal cortex
3. Altered renal hemodynamics:
 - renal vasoconstriction
 - increased noradrenergic neurotransmission in kidney
 - Increased renal sympathetic tone (CNS)

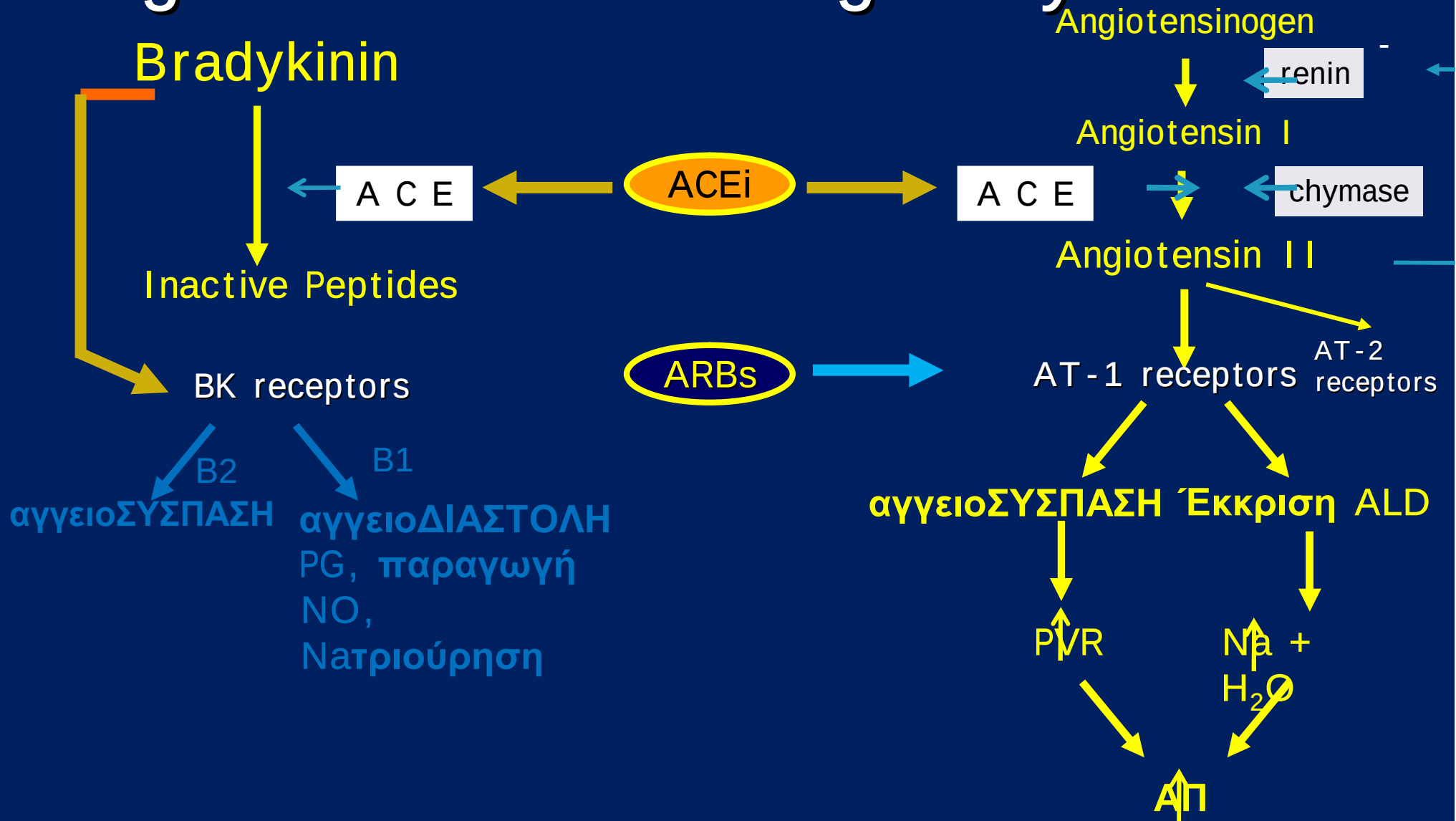
Slow
Pressor Response

Cardiovascular structure

1. Non-hemodynamic effects:
 - Increased expression of proto-oncogenes
 - Increased production of growth factors
 - Increased synthesis of extracellular matrix proteins
2. Hemodynamic effects:
 - Increased afterload (cardiac)
 - Increased wall tension (vascular)

& Remodeling

Angiotensin Converting Enzyme



ACE Inhibitors

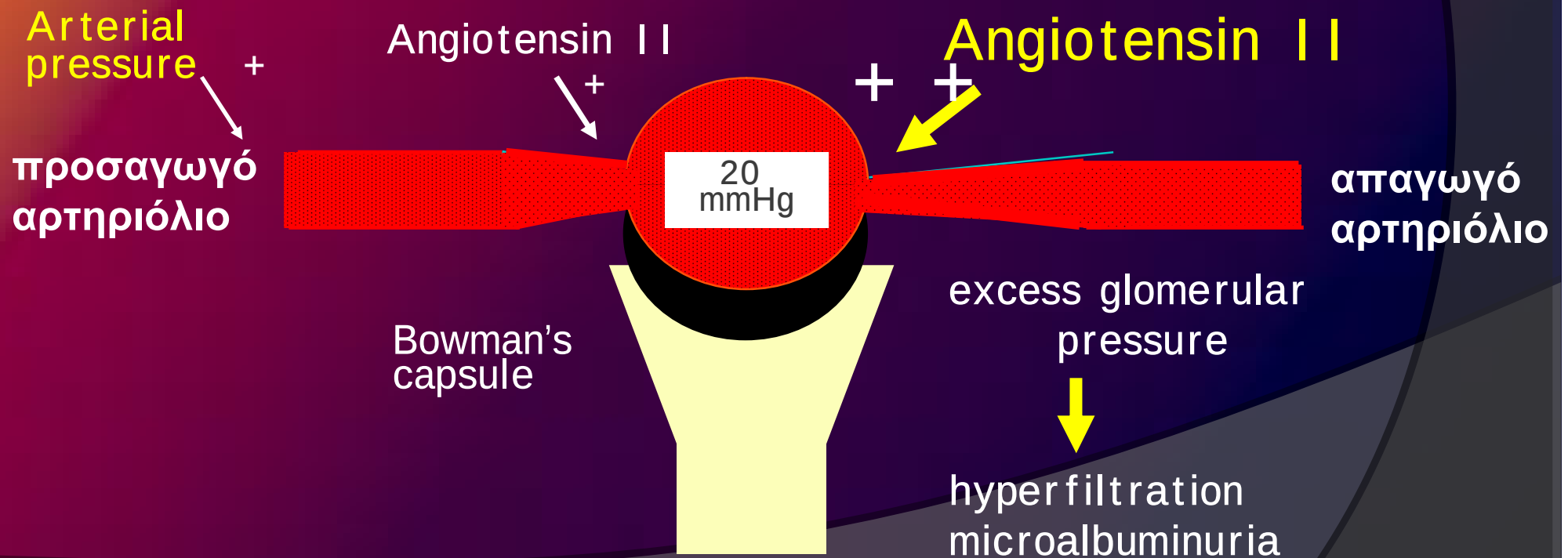
Μηχανισμοί ελάττωσης της ΑΠ

- ž Αναστολή RAS (ιστικού, αγγειακού, κυκλοφορούντος)
- ž Τροποποίηση δραστηριότητας συμπαθητικού
- ž Αύξηση σχηματισμού βραδυκινίνης -αγγειοδιασταλτικών PG
- ž Ελάττωση της κατακράτησης Na^*
- ž Ελάττωση σχηματισμού ενδοθηλίνης

* ελάττωση έκκρισης αλδοστερόνης, και/ή αύξηση RBF

ACEIs : Prevention of renal disease

INTRAGLOMERULAR PRESSURE



ACE Inhibitors (... pril)

- ž Captopril [CAPOTEN, tab 25,50 mg]
- ž Enalapril [RENITEC, tab 5,20 mg]
- ž Lisinopril [ZESTRIL, tab 5,10,20mg]
- ž Benazepril [CIBACEN: tab 5,10,20 mg]
- ž Fosinopril [MONOPRIL tab 20mg]
- ž Quinapril [ACCUPRONf.c.tab 20 mg]
- ž Ramipril [STIBENYL: tab 2.5, 5 mg, TRIATEC]
- ž Spirapril [RENOMAX]
- ž Moexipril [UNIVASC]
- ž Perindopril [COVERSYL tab 4 mg x 30]
- ž Trandolapril [ODRIK caps 0.5, 2 mg]

ACE Inhibitors

ž Indications

- 80's - Hypertension
- 90's - Heart Failure
- '95 - Left Ventricular Dysfunction
- '95 - Diabetic Nephropathy
- '96 - Acute Myocardial Infarction

ACE Inhibitors: (... pril)

✚ Ανεπιθύμητες Δράσεις

- Βήχας ξηρός
- Υπόταση
- ΥπερΚαλιαιμία
- Angioedema
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Ροσβολή εμβρύου (2nd & 3rd τρίμηνο)

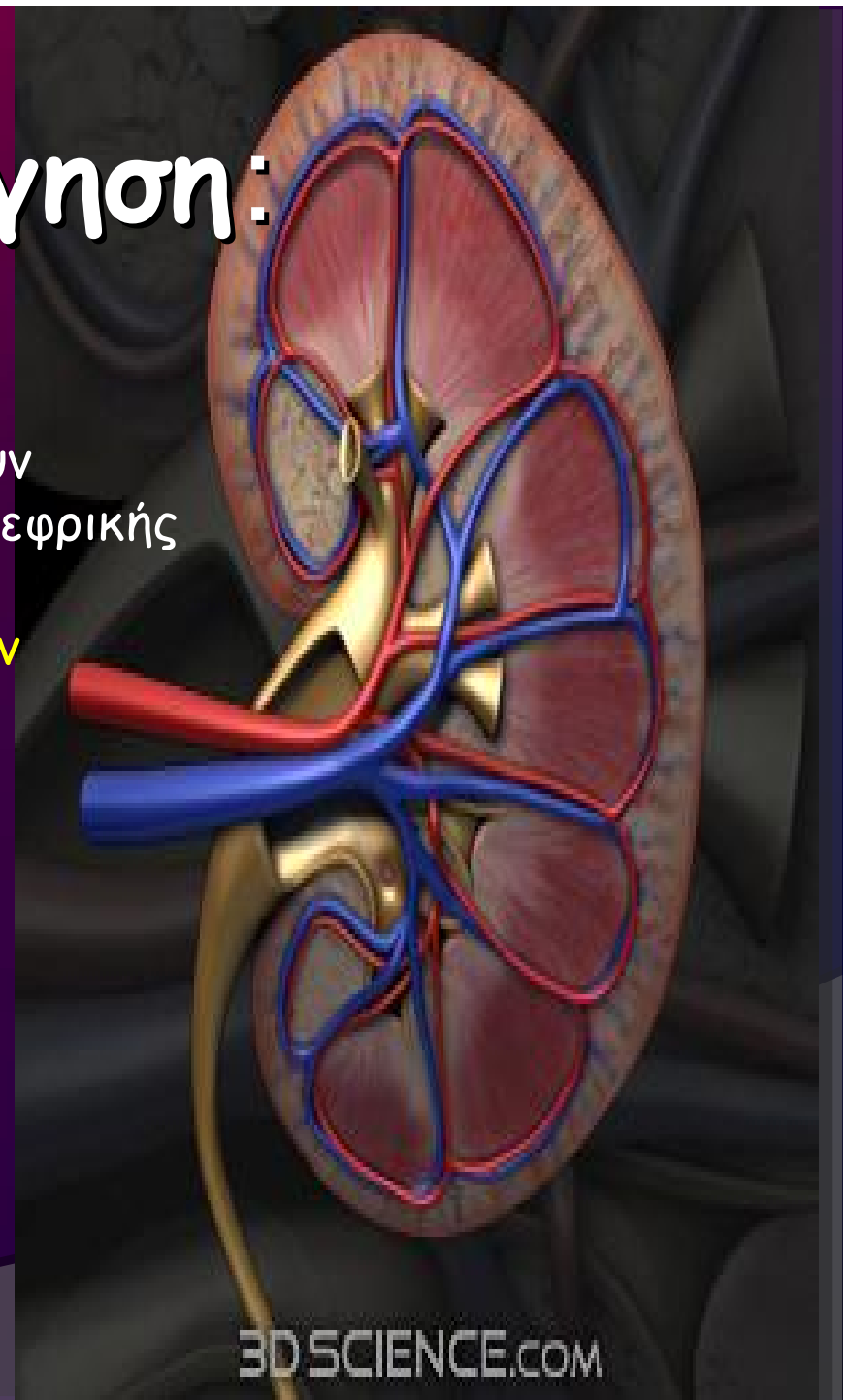
✚ “High-dose Captopril”

- Ουδετεροπενία, διαταραχή γεύσης, λευκωματουρία

Προσοχή στη χορήγηση:

ζ Επίδραση στη νεφρική λειτουργία.

- Οι α-ΜΕΑ είναι δυνατόν να προκαλέσουν σοβαρή και προοδευτική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με **μεγάλη αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών**.



ACE Inhibitors (... pril)

✓ NAI: (χρήσιμοι σε)

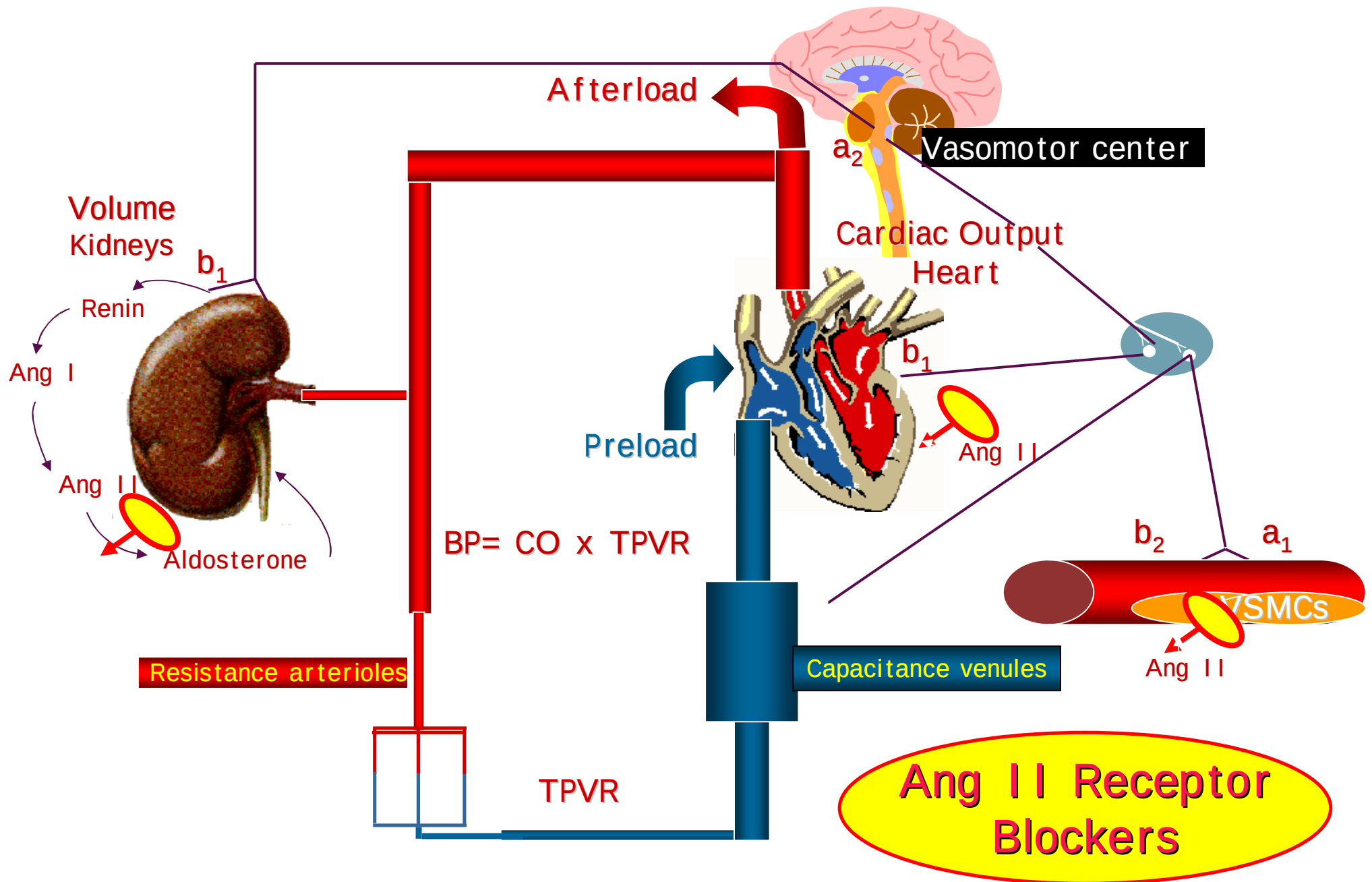
- Νεώτεροι ασθενείς
- Μετά ΕΜ, LV δυσλειτουργία
- Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια
- Διαβητικοί ασθενείς
- Μη-διαβητική νεφροπάθεια
- Μεταβολικές διαταραχές
 - (υπερλιπιδιαμία, ουρική αρθρίτιδα)

✗ OXI: (αποφυγή σε)

- Στένωση νεφρικής αρτηρίας
- Ασθενείς Fluid-depleted
- Κύηση
- Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που μπορεί να μείνουν έγκυες

1st line alternatives, when diuretics or β -blockers are either ineffective or contraindicated?

Angiotensin Receptor Blockers (ARBs)



Ang II Receptor Blockers (...sartans)

- ž Οι ARBs είναι εκλεκτικοί ανταγωνιστές των υποδοχέων AT_1 της angiotensin II.
- ž Οι δράσεις της angiotensin II διαβιβάζονται δια των AT_1
 - αγγειοσύσπαση, απελευθέρωση κατεχολαμινών, σύνθεση ALDO,
 - νεφρική κατακράτηση Na και H_2O
- ž Αντίθετα από τους α-ΜΕΑ δεν αναστέλλουν την αποδόμηση της βραδυκινίνης και δεν προκαλούν το **μόνιμο ξηρό βήχα**

ARBs (...sartans)

- ž Losartan [COZAAR: f.c.tab 50 mg x 10]
- ž Valsartan [DIOVAN 80, 160 mg]
- ž Irbesartan [APROVEL / KARVEA tab 75, 150, 300mg]
- ž Candesartan [ATACAND]
- ž Eprosartan [TEVETEN]
- ž Tasosartan [VERDIA]
- ž Telmisartan [MICARDIS]

ARBs - **Ανεπιθύμητες δράσεις**

- Ίλιγγος
- Angioedema σπάνια
- ΥπερΚαλιαιμία, συγκρίσιμη των ACEIs
- Κίνδυνος υπότασης σε υποβολαιμικούς ασθενείς
- Κίνδυνος για βλάβη εμβρύου και θάνατος

Ang II Receptor Blockers (...sartans)

✂ NAI: (χρήσιμοι σε)

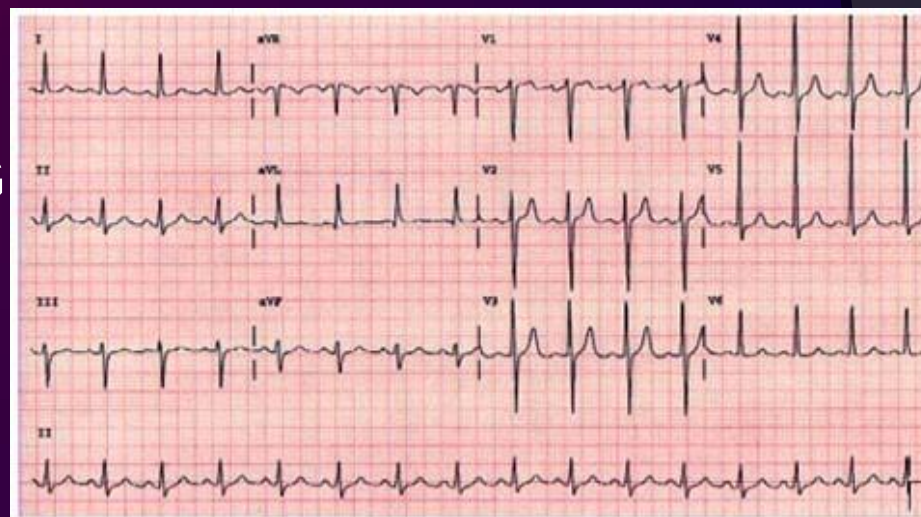
– όπως οι α-ΜΕΑ

– ΔΥΣΑΝΕΞΙΑ σε α-ΜΕΑ

– severe hypertension with ECG evidence of LVH [25].

✂ ΟΧΙ: (αποφυγή σε)

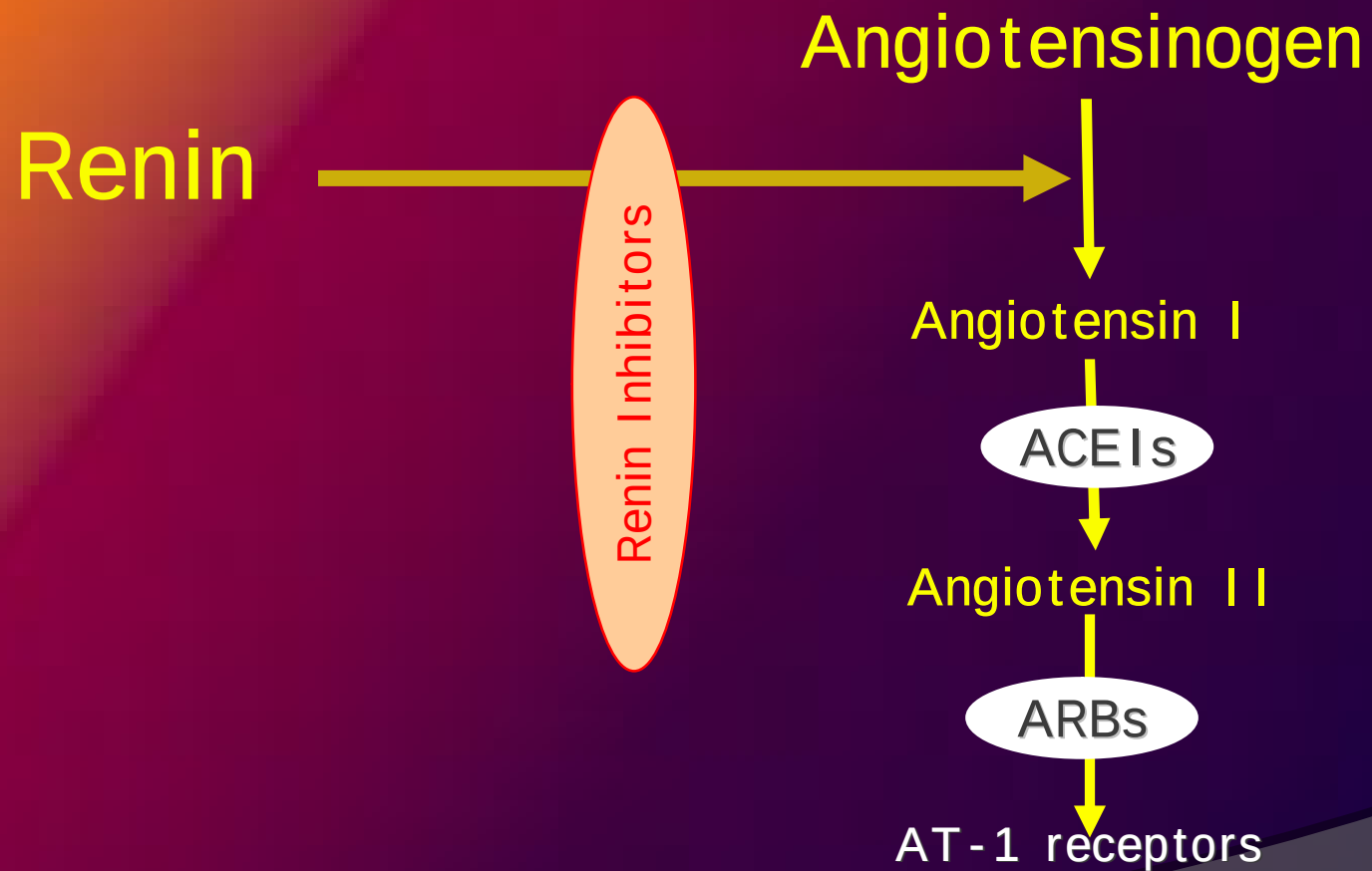
✂ όπως οι α-ΜΕΑ



[25]. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Dahlof B; Devereux RB; Kjeldsen SE; Julius S; Lancet 2002 Mar 23;

Renin Inhibitors

Renin Inhibitors

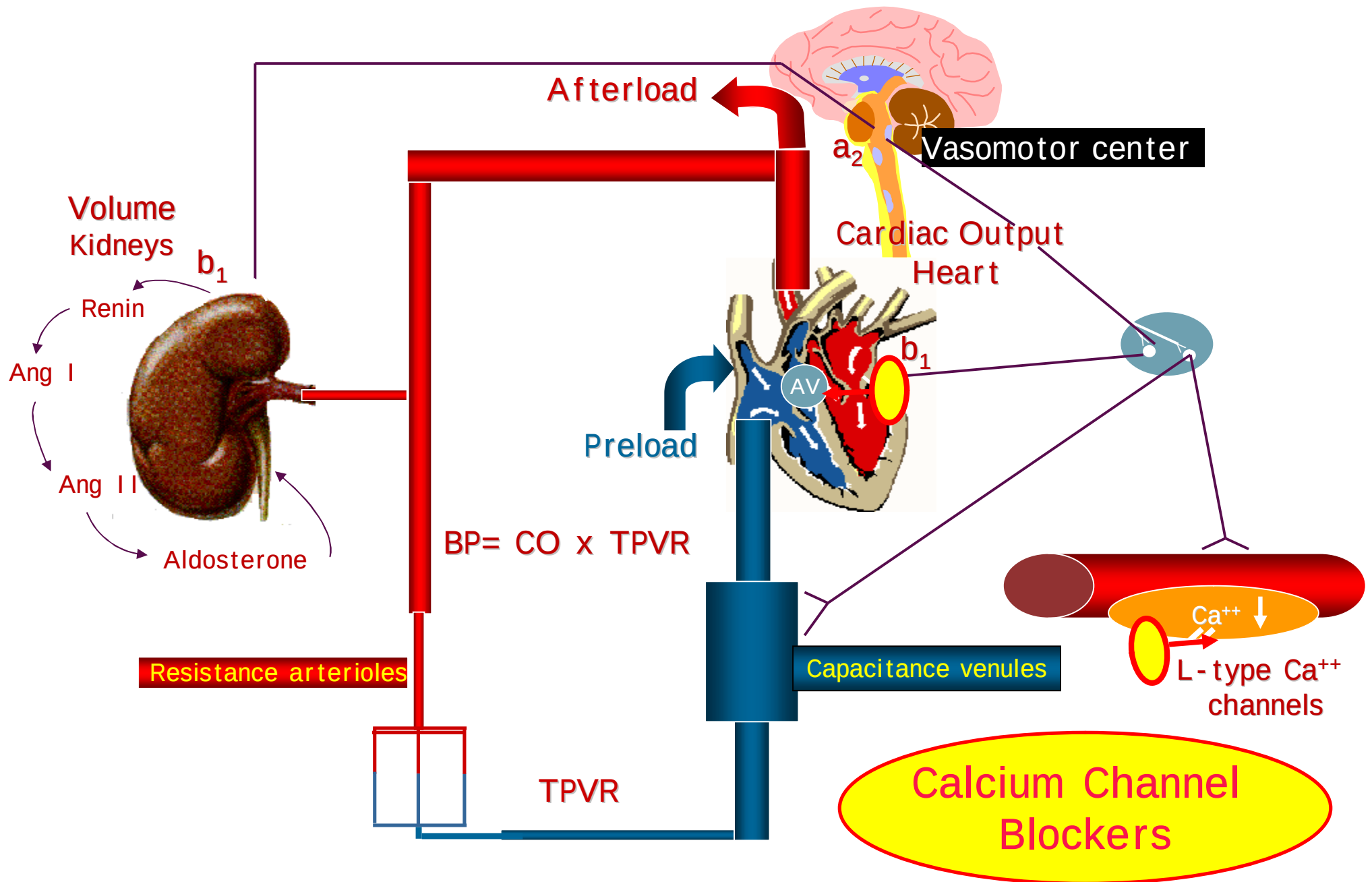


Renin Inhibitors

ž Aliskerin [TEKTURNA]

- Non-peptide, orally active, **direct renin inhibitor**
- Approved in **March 2007** for Tx of HTN
- Modest antihypertensive effect in Phase III clinical trials
- Adverse effects similar to placebo group (headache, dizziness and GI events)

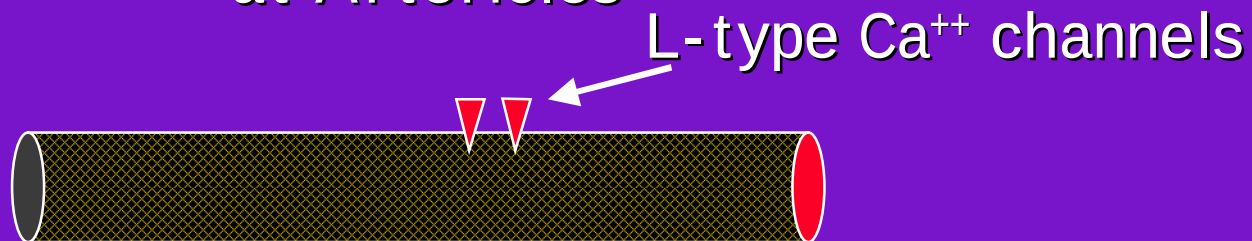
Calcium Channel Blockers (CCBs)



CCBs - Mechanisms and Sites of Action

Block transmembrane entry of calcium into arteriolar smooth muscle cells and cardiac myocytes thus inhibiting excitation-contraction

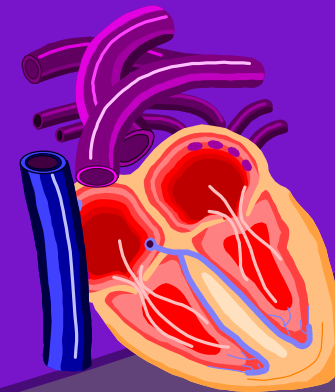
Produce **Vasorelaxation**
at Arterioles



Reduced Peripheral Resistance

Nifed>Dilti+Verap

**Negative Inotropic and
Chronotropic Effects**

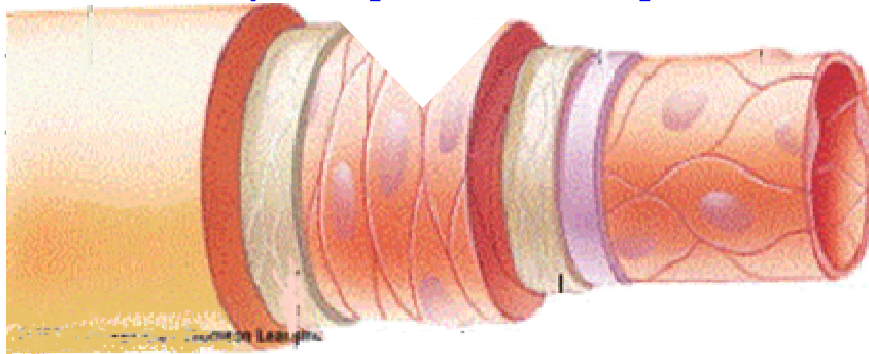


Verap+Dilti>Nifed

CCBs

ž Dihydropyridines *

- Amlodipine [NORVASC, 5,10mg]
- Felodipine [PLENDIL 5,10mg]
- Isradipine [LOMIR 2,5, 5 mg]
- Nicardipine [RDENE]



ž DiPhenylalkylamine

- Verapamil [ISOPTIN, VERELEN]

ž Benzothiazepine

- Diltiazem [TILDIEM, DILACOR]



They have higher affinity for vascular calcium channels than for cardiac calcium channels.

CCBs

ž Dihydropyridines *

– Amlodipine [NORVASC]

Long-acting

– Felodipine [PLENDIL]

– Isradipine [LOMIR]

– Nicardipine [CARDENE]

– Nimodipine [NIMOTOP]

Longer-acting*

– Nifedipine [ADALAT]

Short-acting capsule containing liquid

* nifedipine GITS, CC,

ž DiPhenylalkylamine

– Verapamil [ISOPTIN, VERELEN]

ž Benzothiazepine

– Diltiazem [TILDIEM, DILACOR]

* long-acting or slow-release formulations should be used for high blood pressure

CCBs - **Ανεπιθύμητες Δράσεις**

- ž Flush προσώπου
- ž Κεφαλαλγία
- ž Οίδημα σφυρών Non-pitting (verapamil less frequent)
- ž Δυσκοιλιότητα (verapamil up 25%)
- ž αυξημένη θνησιμότητα CHD controversy:
 - 1995 vs. 1997-2000 data (SYST-EUR study)

CCBs

✓ **ΝΑΙ (χρήσιμα σε)**

- Ηλικιωμένους ασθενείς
- Περφερική αγγειοπάθεια
- Ασθενείς με αγγειοεγκεφαλική νόσο
- Στηθάγχη
- African Americans

⊙ **ΟΧΙ (αποφυγή σε)**

- Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια
- 3rd degree heart block
- β-blockers (Ver, Dilt)
- **Μικρής διάρκειας δράσης dihydropiridines*:**
 - Ασταθής στηθάγχη
 - Πρόσφατο ΕΜ

* increased sympathetic activity

Αλγόριθμος για τη Θεραπεία της Υπέρτασης

Μη επίτευξη στόχου



Αρχικές θεραπευτικές επιλογές



Χωρίς ειδικές
ενδείξεις



Με ειδικές
ενδείξεις

Αλγόριθμος για τη Θεραπεία της Υπέρτασης

Αν δεν υπάρχουν ειδικές ενδείξεις*

Στάδιο 1 (ΑΠ 140-159/90-99)



- **Διουρητικά** α τους περισσότερους (JNC 6: διουρητικά + ~~β-αποκλειστές~~)
 - Εναλλακτικά ACEi, ARB, BB, CCB ή συνδυασμός

*Βάσει μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών (ALLHAT)

Αλγόριθμος για τη Θεραπεία της Υπέρτασης

Αν δεν υπάρχουν ειδικές ενδείξεις*

Στάδιο 2 (ΑΠ $\geq 160/100$)

Συνδυασμός 2 φαρμάκων για τους περισσότερους

συνήθως
Διουρητικό +

ACEI

ARB

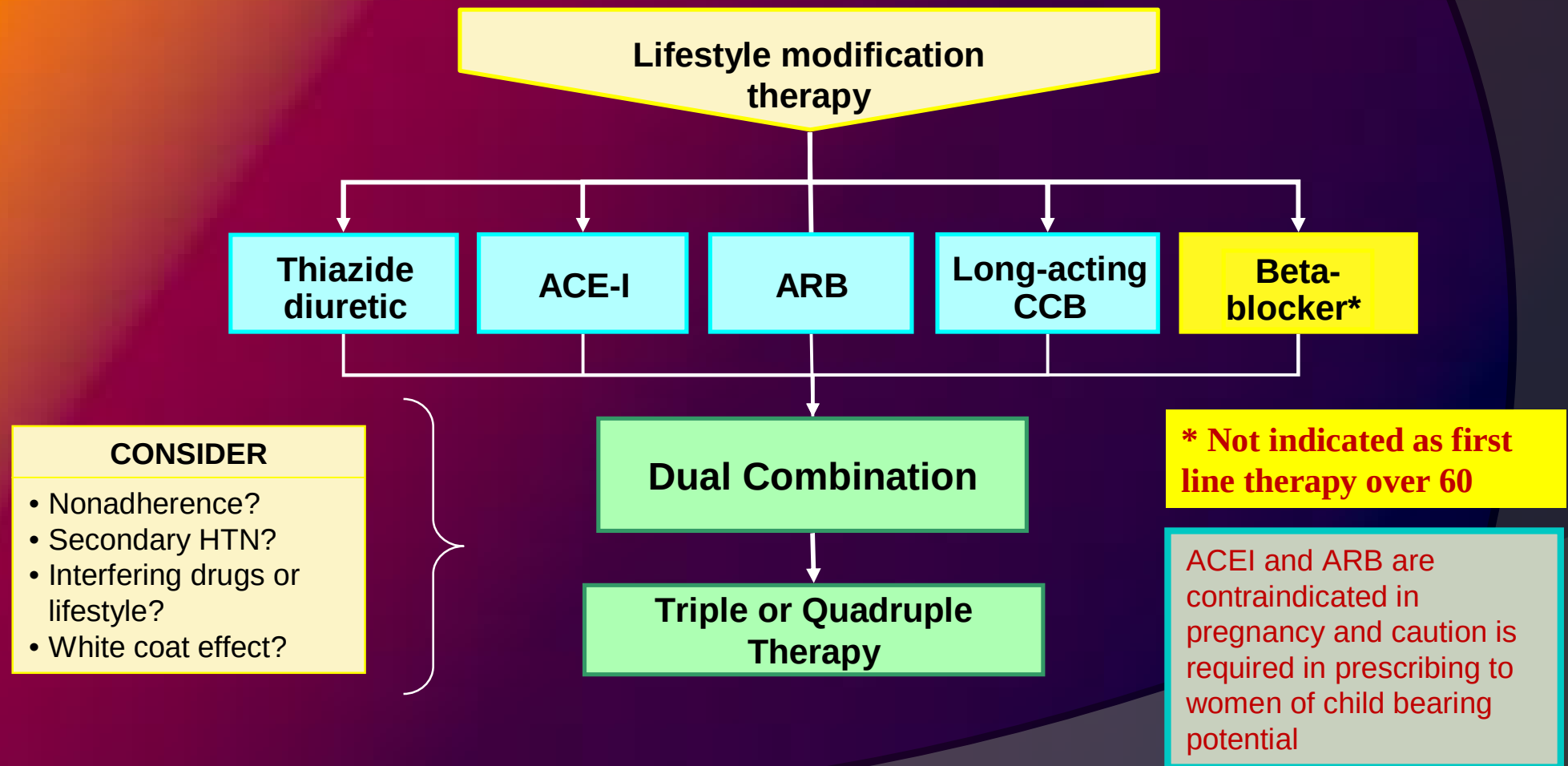
CCB

BB

*Βάσει μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών (ALLHAT)

Treatment of Systolic-Diastolic Hypertension without Other Compelling Indications

TARGET <140/90 mmHg



Treatment Algorithm for **Isolated Systolic** Hypertension without Other Compelling Indications

TARGET <140 mmHg
INITIAL TREATMENT AND MONOTHERAPY

Lifestyle modification
therapy

Thiazide
diuretic

ARB

Long-acting
DHP CCB

Treatment of **Isolated Systolic Hypertension** without Other Compelling Indications

TARGET <140 mmHg

**Lifestyle modification
therapy**

**Thiazide
diuretic**

ARB

**Long-acting
DHP CCB**

CONSIDER

- Nonadherence?
- Secondary HTN?
- Interfering drugs or lifestyle?
- White coat effect?

Dual therapy

Triple therapy

Αλγόριθμος για τη Θεραπεία της Υπέρτασης

Αν υπάρχουν ειδικές ενδείξεις

Αρχική θεραπεία*



Διουρητικά, ACEi, ARB, BB, CCB, αναλόγως
των ενδείξεων

*Βάσει μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών (ALLHAT)

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- ζ Καρδιακή ανεπάρκεια
- ζ Ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου
- ζ Υψηλός καρδιαγγειακός κίνδυνος
 - Ισχαιμική νόσος
 - LVH
- ζ Διαβήτης
- ζ Χρόνια νεφρική νόσος
- ζ Δευτεροπαθής πρόληψη ΑΕΕ

Ενδείξεις για ειδικές κατηγορίες φαρμάκων

Ένδειξη	Αρχική θεραπεία	Μελέτες
Καρδιακή ανεπάρκεια		
Ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου		
Υψηλός καρδιαγγειακός κίνδυνος		

Treatment of Hypertension in Patients with Ischemic Heart Disease

Stable angina



1. Beta-blocker
2. Long-acting CCB

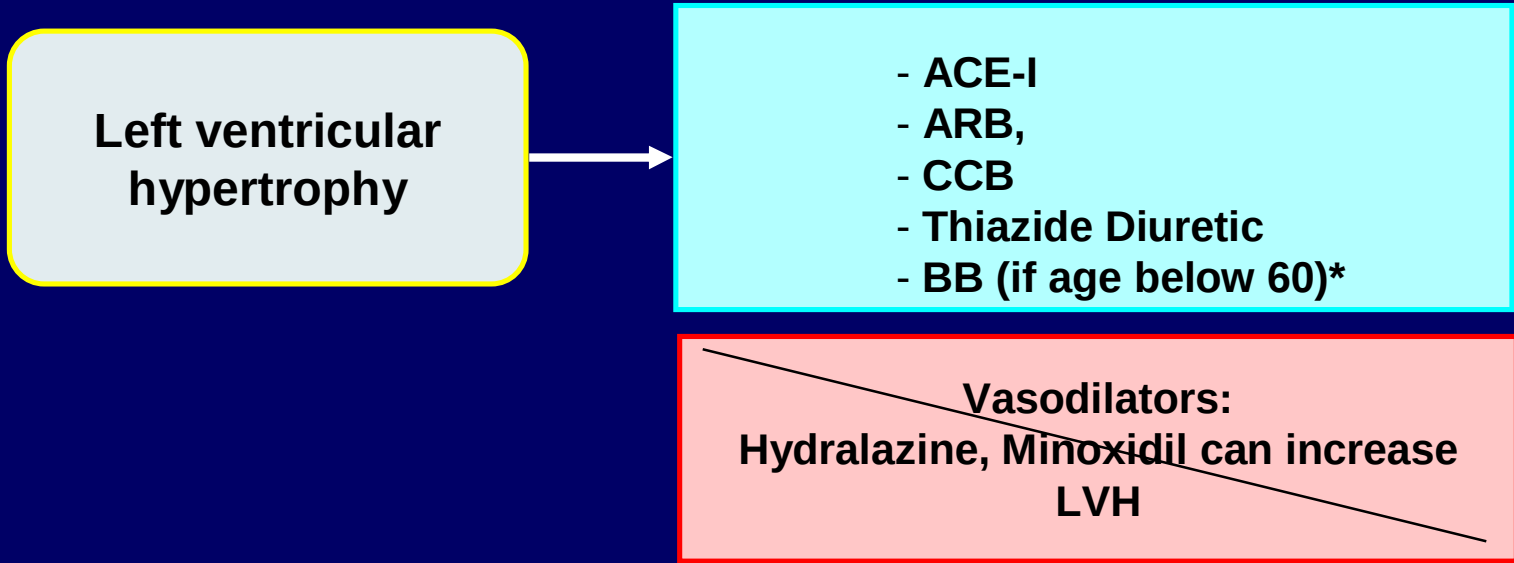
ACE-I are recommended for most patients with established CAD

- Caution when combining a non DHP-CCB and a beta-blocker
- If abnormal systolic left ventricular function: avoid non DHP-CCB (Verapamil or Diltiazem)

~~Short-acting
nifedipine~~

Treatment of Hypertension in Patients with Left Ventricular Hypertrophy

Left ventricular
hypertrophy



- ACE-I
- ARB,
- CCB
- Thiazide Diuretic
- BB (if age below 60)*

~~Vasodilators:
Hydralazine, Minoxidil can increase
LVH~~

Ενδείξεις για ειδικές κατηγορίες φαρμάκων

Ένδειξη

Αρχική θεραπεία

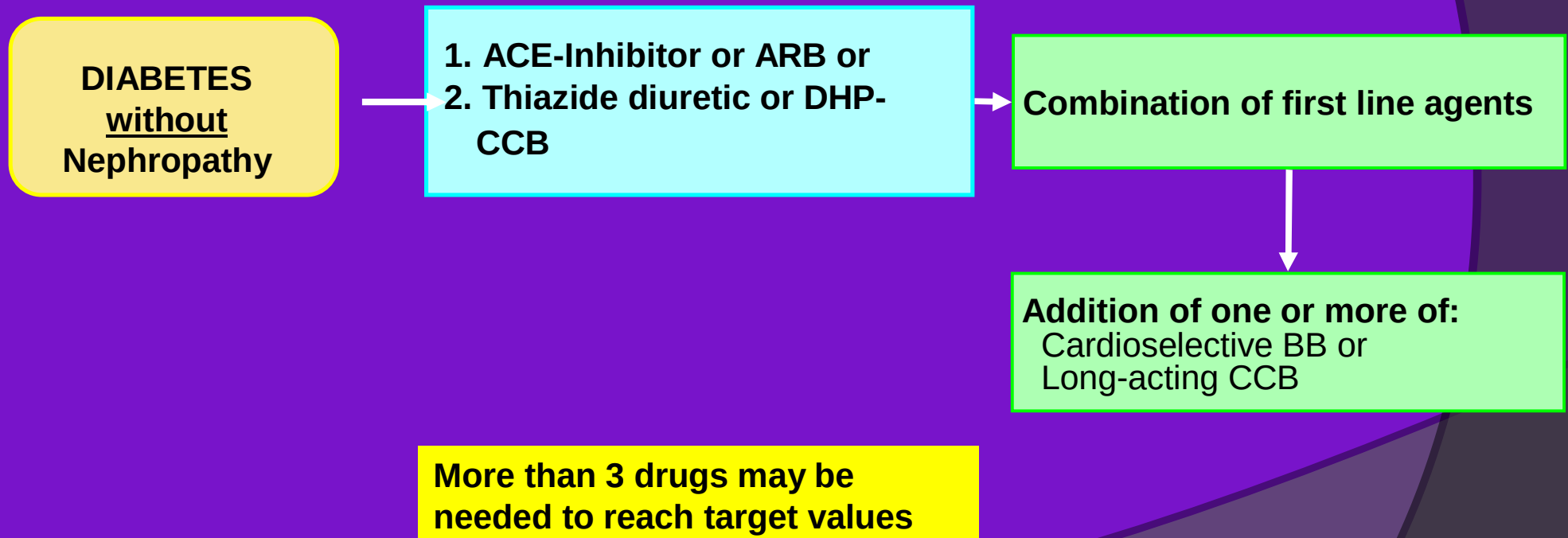
Μελέτες

Διαβήτης



Treatment of Systolic-Diastolic Hypertension without Diabetic Nephropathy

THRESHOLD = 130/80 mmHg and TARGET < 130/80 mmHg

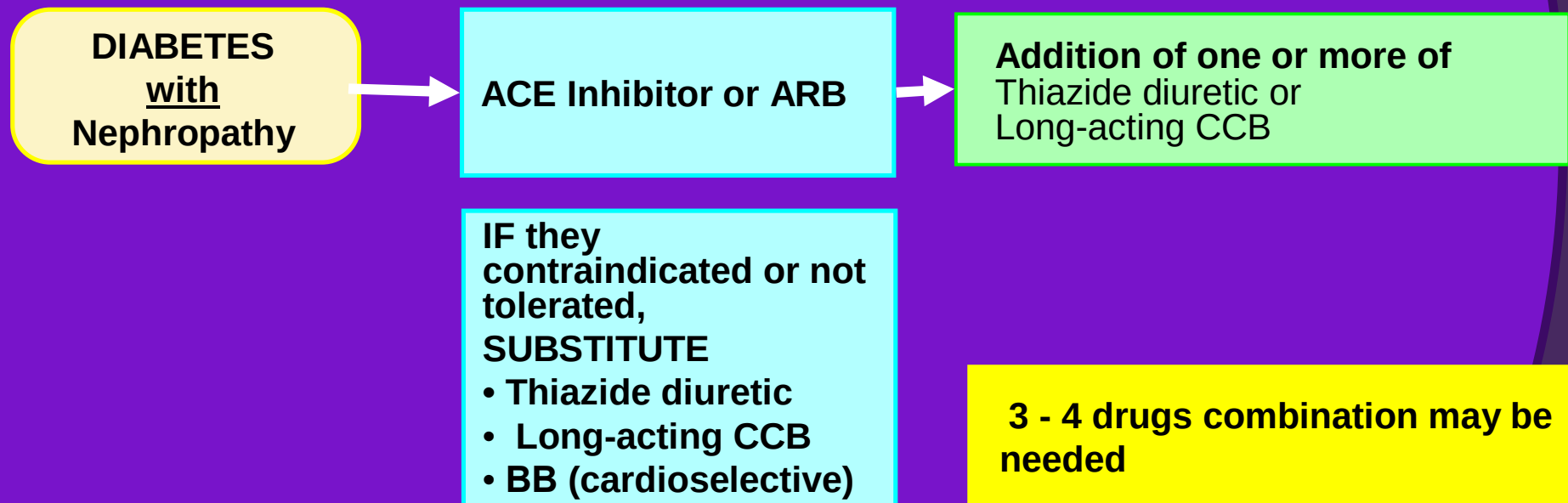


DHP: dihydropyridine

* Cardioselective BB: Acebutolol, Atenolol, Bisoprolol , Metoprolol

Treatment of Hypertension in association with Diabetic Nephropathy

THRESHOLD = 130/80 mmHg and TARGET < 130/80 mmHg



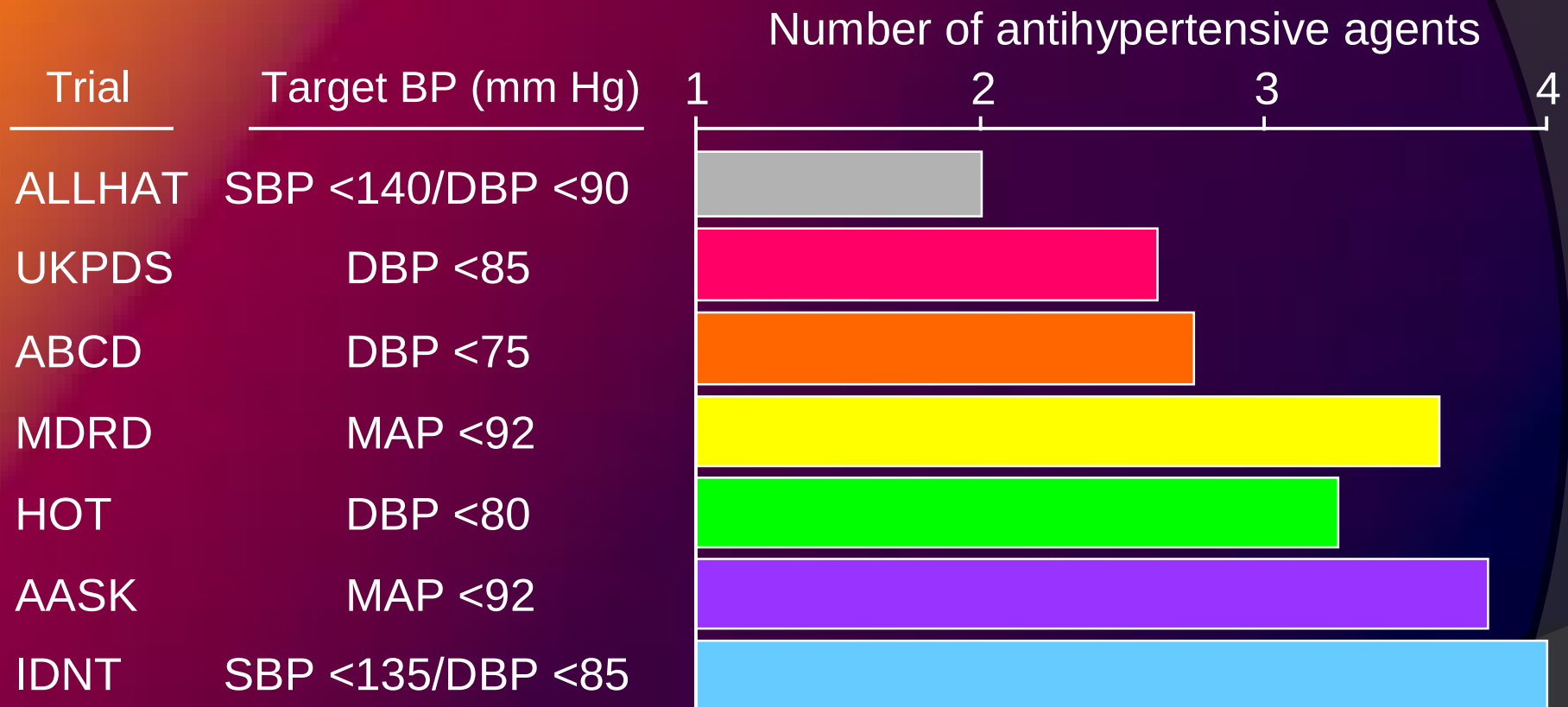
Monitor potassium and creatinine carefully in patients with CKD prescribed an ACEI or ARB

If Creatinine over 150 $\mu\text{mol/L}$ or creatinine clearance below 30 ml/min (0.5 ml/sec), a loop diuretic should be substituted for a thiazide diuretic if control of volume is desired

Ενδείξεις για ειδικές κατηγορίες φαρμάκων

Ένδειξη	Αρχική θεραπεία	Μελέτες
Χρόνια νεφρική νόσος		
Δευτεροπαθής πρόληψη ΑΕΕ		

Multiple Antihypertensive Agents Are Needed to Achieve Target BP



DBP, diastolic blood pressure; MAP, mean arterial pressure; SBP, systolic blood pressure.

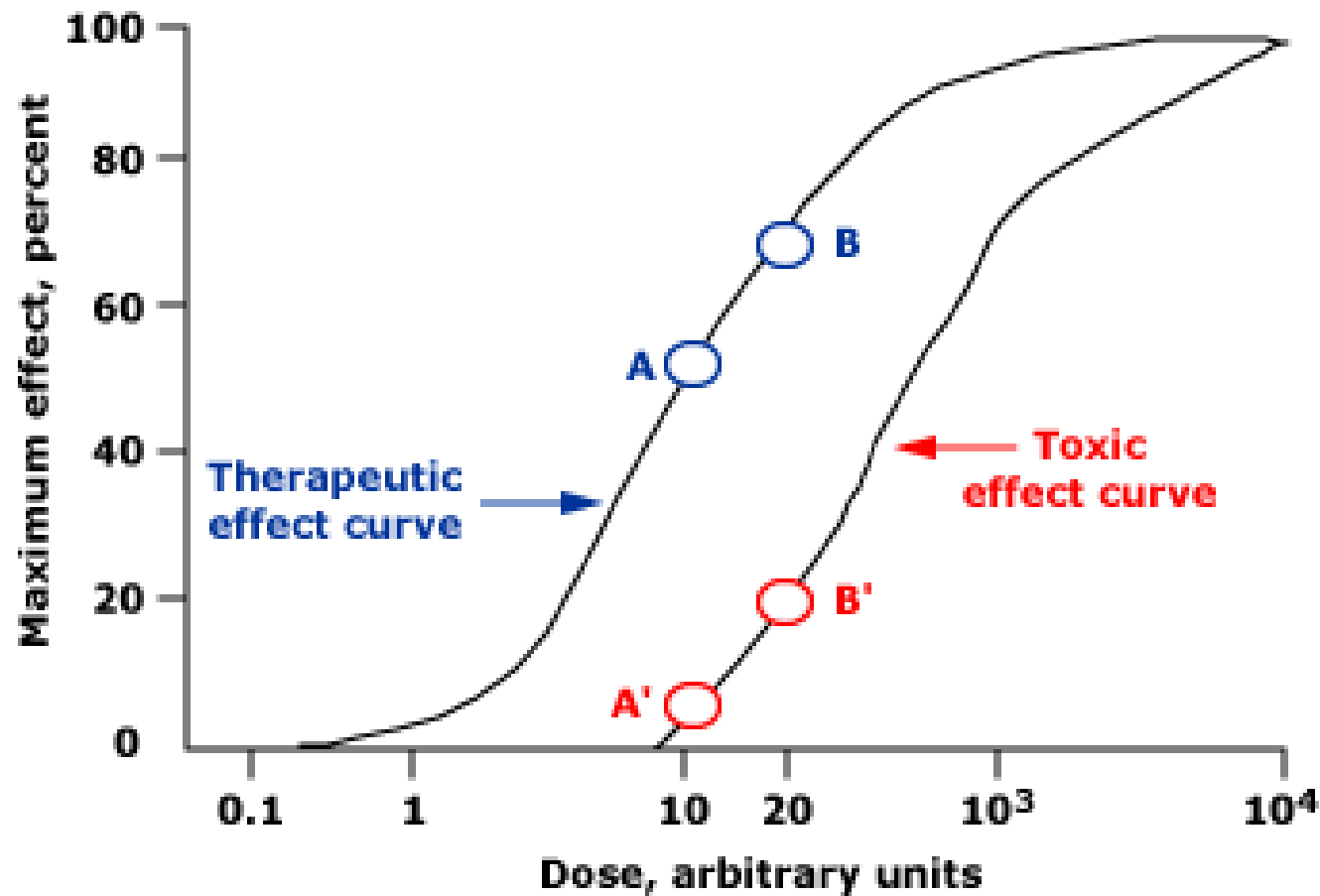
Bakris GL et al. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:646-661. Lewis EJ et al. *N Engl J Med.* 2001;345:851-860.

Cushman WC et al. *J Clin Hypertens.* 2002;4:393-405.

Drug dosing (maximum or Not - max?)

- ž Although stepped care therapy has emphasized pushing initial therapy to maximum recommended dose,
- ž good responders generally respond to low doses with few side effects, while higher doses produce more side effects often with little further reduction in blood pressure

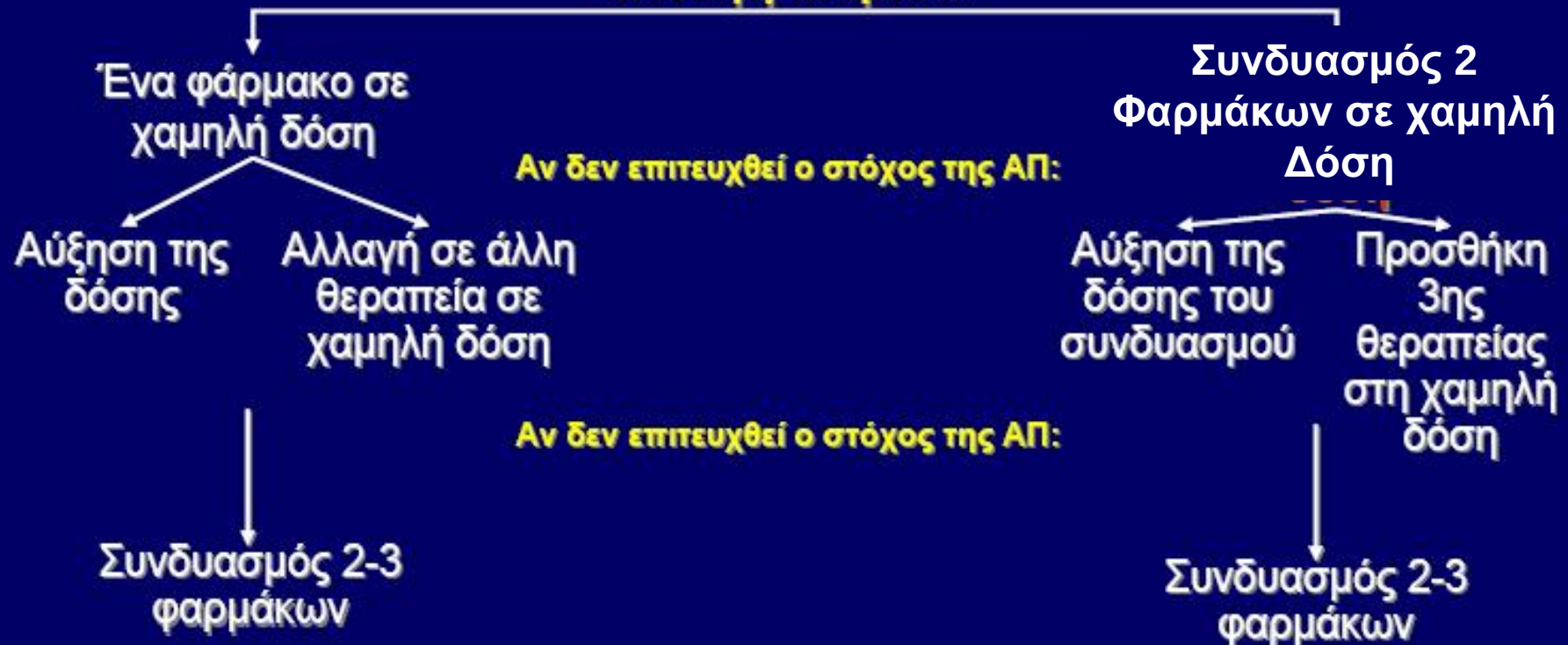
Dose relation between therapeutic effect and toxicity with antihypertensive drugs



Φαρμακευτική αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης (ESH-ESC)

ΑΠ πριν την έναρξη της θεραπείας
Απουσία ή παρουσία βλάβης σε όργανα στόχους και παράγοντες κινδύνου

Επιλογή ανάμεσα:



dose frequency (once daily or one-half twice?)

- ž **Once daily dosing** gives a greater peak response, but BP tends to return to baseline in the early morning prior to the next dose.
 - Giving **one-half the dose** twice a day produces a lesser peak effect but a more sustained response; **however, adherence may be reduced**

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ž Αύξηση της ΑΤ κατά 20/10mmHg διπλασιάζει τη καρδιαγγειακή θνησιμότητα
- ž Ο έλεγχος της ΑΥ ελαττώνει τη θνησιμότητα
- ž Στο 1^ο στάδιο ΑΥ, απουσία ειδικών καταστάσεων, χορηγείται θειαζιδικό διουρητικό ή ACEi, ARB, BB, CCB (JNC 7)
- ž Στο 2^ο στάδιο απαιτείται συνδυασμός 2 από τα παραπάνω (JNC 7).
- ž Σε ειδικές καταστάσεις γίνεται επιλογή ΑΥ-κών
- ž Οι ασθενείς απαιτούν συνήθως περισσότερα από 2-3 φάρμακα.

