



Η ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΜΕΣΑ ΑΠΟ ΤΟ ΠΡΙΣΜΑ ΤΟΥ ΣΥΝΟΛΙΚΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΜΑΝΙΔΙΠΙΝΗΣ

ΜΩΥΣΗΣ ΕΛΙΣΑΦ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΜΑΝΙΔΙΠΙΝΗ

- Αποκλείει τους L-type διαύλους Ca^{2+} , αλλά επίσης και τους T-type διαύλους Ca^{2+}
 - Τρίτης γενεάς διυδροπυριδίνη
 - Μεγάλη λιποφιλικότητα
 - Αγγειοεκλεκτικό φάρμακο
 - Μακρά διάρκεια δράσης
 - Λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (οιδήματα)
 - Μεγάλη αποτελεσματικότητα (10-20mg/d)
 - Απεκκρίνεται κυρίως με τα κόπρανα

MANIDIPINE (20mg) VS AMLODIPINE (10mg)

➤ A meta-analysis of head to head trials

➤ 4 τυχαιοποιημένες μελέτες, n=838

(436 manidipine, 402 amlodipine)

➤ ΠΑΡΟΜΟΙΑ ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΑΠ (κατά 18.3 και 17.3mmHg/ 8.5 και 10.5mmHg)

➤ ΛΙΓΟΤΕΡΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΜΕ MANIDIPINE (σχετικός κίνδυνος 0.69)

➤ ΜΙΚΡΟΤΕΡΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ

ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΩΝ ΟΙΔΗΜΑΤΩΝ (σχετικός κίνδυνος 0.35)

ΣΧΕΤΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΩΝ ΟΙΔΗΜΑΤΩΝ

Manidipine vs άλλες κλασικές
διϋδροπυριδίνες: 0.38

J Hypertens 2011;29: 1270-1280

MANIDIPINE VS AMLODIPINE

Μικρότερη ενεργοποίηση του ΣΝΣ



Λιγότερα περιφερικά οιδήματα

Activation of SNS in diabetics:

Manidipine vs amlodipine, both on top of RAS blockers

Martinez-Martin F.J. - *J Hypertens* 2005; 23(suppl 2): S376

Safety assessment → activation of SNS

**MANIDIPINE: safety
in type 2 diabetic patients**

	MANIDIPINE		AMLODIPINE	
	METAEPINEPHRINE	NOREPINEPHRINE	METAEPINEPHRINE	NOREPINEPHRINE
BASAL <i>μg/g Cr</i>	200	250	200	250
24 WEEK <i>μg/g Cr</i>	200,8	248,75	210,4*	295,5*

* p < 0.05 vs manidipine

Cr = creatinine

**Manidipine:
tolerability**

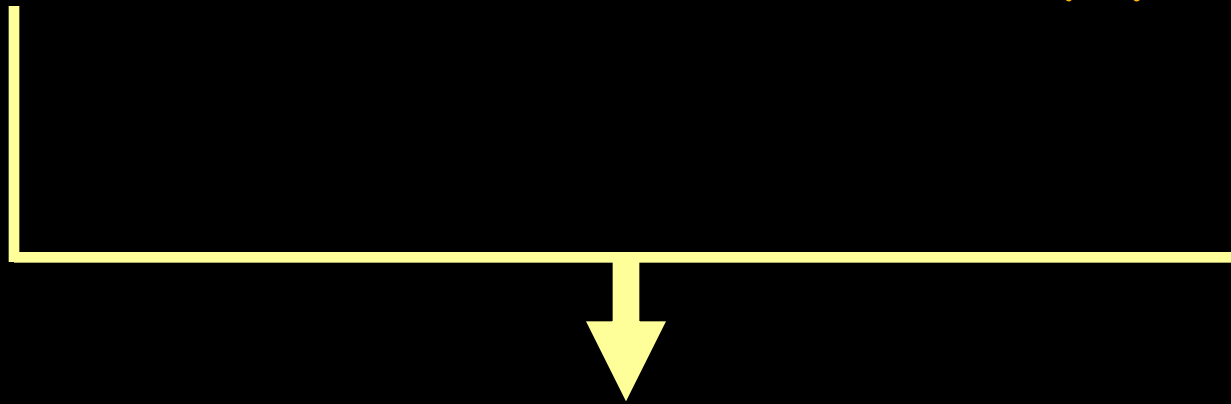
**Both pre-capillary arterioles and
post-capillary venules relaxation**



Lipophilic behaviour



Lack of sympathetic activation

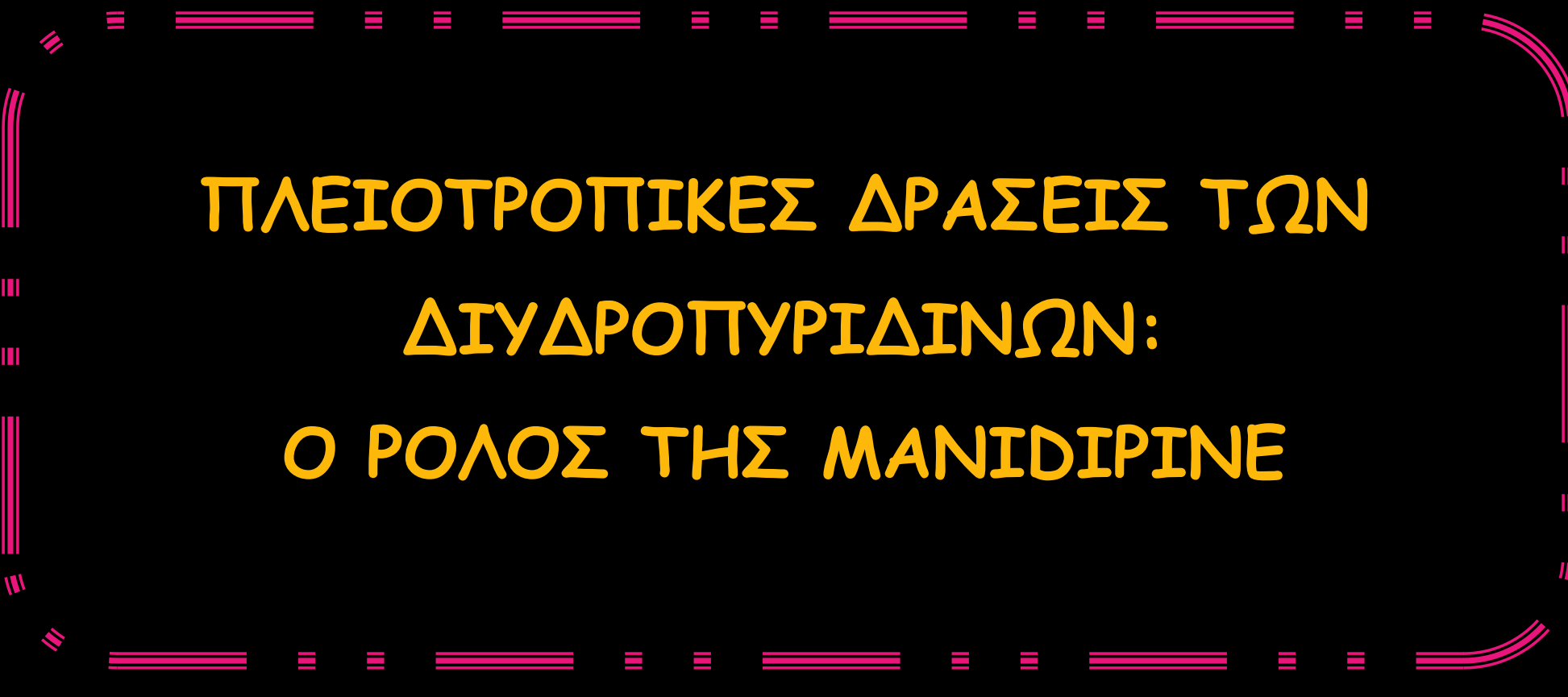


Less incidence of ankle oedema

THE MAISH STUDY

MANIDIPINE (10-20mg/d) vs AMLODIPINE (5-10mg/d)
IN ELDERLY PATIENTS WITH ISOLATED SYSTOLIC
HYPERTENSION

SBP	-19.5 _± 11.8mmHg	vs	-18.4 _± 11.1mmHg
ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΑ ΟΙΔΗΜΑΤΑ	4%	vs	9%



ΠΛΕΙΟΤΡΟΠΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ
ΔΙΥΔΡΟΠΥΡΙΔΙΝΩΝ:
Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΜΑΝΙΔΙΡΙΝΕ

MANIDIPINE & ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑ ΤΩΝ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ

n=30 παχύσαρκοι υπερτασικοί ασθενείς

AMLODIPINE (5mg)

MANIDIPINE (20mg)

ΓΛΥΚΟΖΗ (mg/dl)	101 → 99	105 → 103
HbA _{1c} (%)	5.8 → 5.7	5.8 → 5.7

MANIDIPINE (10mg/d) vs ENALAPRIL (10mg/d) MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES

➤ ΠΑΡΟΜΟΙΕΣ ΜΕΙΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΠ

MANIDIPINE



↓ ΗbA1c (%) από 6.7%
σε 6.2%, $p < 0.05$

↓ ΓΛΥΚΟΖΗΣ από 152
σε 143mg/dl, $p < 0.05$

THE MARCADOR STUDY

MANIDIPINE (20mg/d) ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με

lisinopril (10mg/d)

↓ INSULIN

↓ HOMA (-26.5%)

↑ ADIPONECTIN

↓ OXLDL

↓ FFA

↓ hsCRP

↓ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ

↓ ALBUMIN/CREATININE (-28.2%)

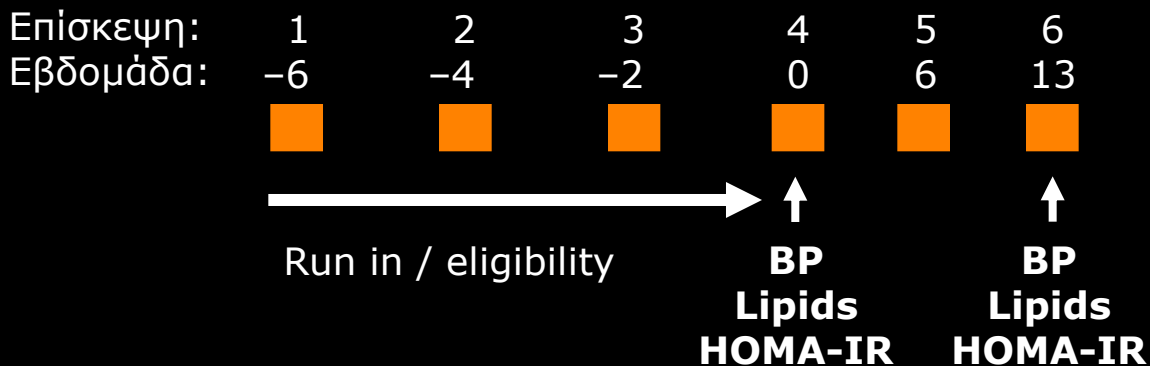
EFFECTS OF MANIDIPINE PLUS ROSUVASTATIN VERSUS OLMESARTAN PLUS ROSUVASTATIN ON MARKERS OF INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH IMPAIRED FASTING GLUCOSE, HYPERTENSION AND MIXED DYSLIPIDEMIA

Ασθενείς (n=40)

Patients with impaired fasting glucose, mixed dyslipidemia, and stage 1 hypertension were included.

**ROSUVASTATIN (10 mg)+ OLMESARTAN (20 mg)
(n=20)**

**ROSUVASTATIN (10 mg) + MANIDIPINE (20 mg)
(n=20)**



BP=Blood pressure

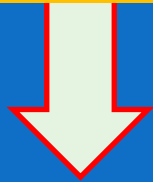
MANIDIPINE + ROSUVASTATIN vs OLMESARTAN + ROSUVASTATIN

(3 μήνες αγωγής)

MANI + ROSUVA (n=20) OLME + ROSUVA (n=20)

HOMA-IR	0%	+14.0%	p=0.04
Insulin	+3.0%	+8.0%	p=0.02

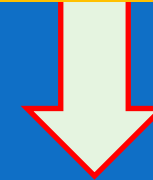
ΣΤΑΤΙΝΕΣ



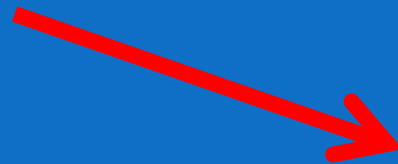
ΔΥΣΜΕΝΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗ
ΣΤΗΝ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑ
ΤΩΝ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ

+

ΜΑΝΙΔΙΤΤΙΝΗ



ΕΥΝΟΪΚΗ
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ
ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑ
ΤΩΝ
ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ



ΟΥΔΕΤΕΡΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ
ΣΤΗΝ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑ
ΤΩΝ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ

MANIDIPINE VS ENALAPRIL ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΙΚΡΟΑΛΒΟΥΜΙΝΟΥΡΙΑ

24 εβδομάδες

MANIDIPINE

ENALAPRIL

LVMΙ

-14.9g/m²

-10.8g/m²

LVMΙ σε ασθενείς με υπερτροφία
της αριστεράς κοιλίας

-19.8g/m²

p<0.05

-12.8g/m²



SBP/DBP (mmHg)

-22.3/15.5

-21.4/15.7

AER (mg/24h)

-29.9

-37.2

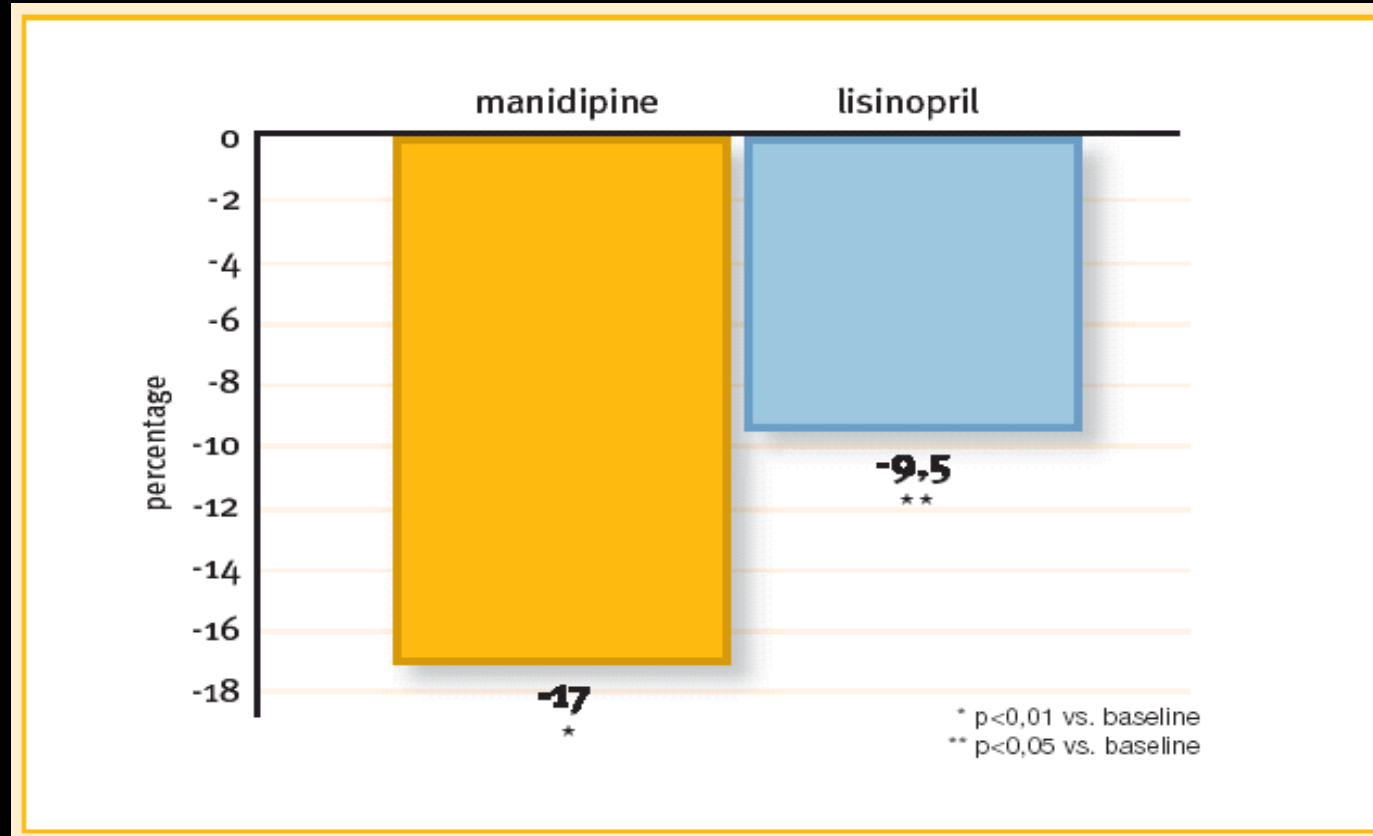
Cardioprotection in diabetics:

Manidipine vs lisinopril

more protection

Fogari R. et al - Eur J Clin Pharmacol 2005; 61: 483-490

Cardioprotective efficacy → LVMI reduction



Manidipine: safety

Lipophilic behaviour  **Slow onset of action**

Lack of sympathetic activation

(Reduction in circulating catecholamines & avoidance of heart rate increase)



Cardiovascular protection

– Antihypertensive efficacy in diabetics:
AMANDHA study: add-on manidipine vs amlodipine,

Martínez-Martín F. J. & Saiz-Satjes M - Expert Rev Cardiovasc Ther 2008; 6(10): 1347-1355

more efficacy

Aim of the study

To compare the antihypertensive efficacy of the addition of manidipine 20 mg/day or amlodipine 10/day in type 2 diabetic patients with uncontrolled hypertension (BP >130/80 mmHg) despite full-dose treatment with a renin-angiotensin system (RAS) blocker (ACE-I or ARB)

Study design

Parallel, Randomized, Open, Blind Endpoint (PROBE) trial

Number of patients = 91.

Duration = 24 weeks, after at least 24 weeks of treatment with RAS blockers

Results

Both combination treatments produced a similar significant reduction in systolic and diastolic blood pressure

Manidipine reduced pulse pressure more effectively than amlodipine ($p < 0.001$)

– Antihypertensive efficacy in diabetics:
AMANDHA study: add-on manidipine vs amlodipine,
Martinez-Martín F. J. & Saiz-Satjes M - Expert Rev Cardiovasc Ther 2008; 6(10): 1347-1355

more efficacy

Antihypertensive efficacy → Blood pressure reduction

	Manidipine	Amlodipine	P value
BP reduction (mm Hg)	19.1/7.7	12.7/10.9	< 0.001 vs baseline
MAP* reduction	11.5	11.5	
Pulse pressure reduction	11.3	1.8	< 0.001 between treatments

* MAP: Mean Arterial Pressure

- Antihypertensive efficacy in diabetics:
AMANDHA study: add-on manidipine vs amlodipine,
Martínez-Martín F. J. & Saiz-Satjes M - Expert Rev Cardiovasc Ther 2008; 6(10): 1347-1355

more efficacy

Antihypertensive efficacy in diabetic patients

Manidipine, differently from amlodipine, when given on top of RAS blockers significantly reduces pulse pressure, a CV risk factor

ΜΑΝΙΔΙΡΙΝΕ



Αγγειοδιαστολή στο προσαγωγό και στο απαγωγό
αρτηριόλιο



↓ Ενδοσπειραματικής πίεσης



↓ Λευκωματουρίας

Effects of manidipine vs. amlodipine on intrarenal haemodynamics in patients with arterial hypertension

Christian Ott,¹ Markus P. Schneider,¹ Ulrike Raff,¹ Martin Ritt,¹
Kristina Striepe,¹ Marco Alberici² & Roland E. Schmieder¹

¹*Department of Nephrology and Hypertension, University of Erlangen-Nuremberg, Germany and*

²*Chiesi Farmaceutici S.p.A., Parma, Italy*

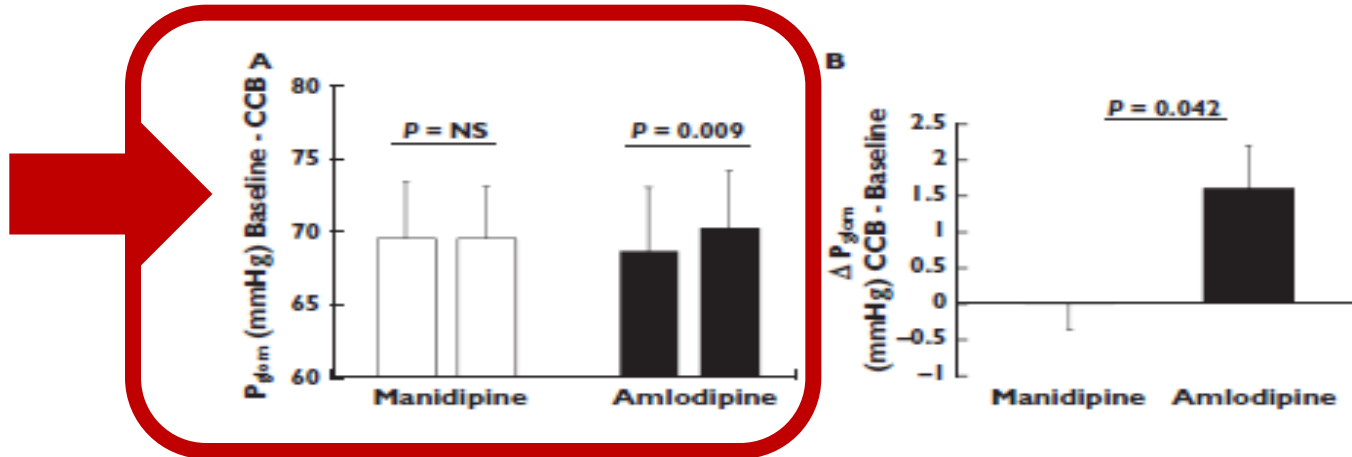


Figure 1

A) $P_{glomerular}$ at baseline and after 4 weeks of treatment with CCBs manidipine (white columns) and amlodipine (black columns), a comparison within the CCB groups. B) Change of $P_{glomerular}$ between baseline and 4 weeks of treatment with CCBs manidipine (white column) and amlodipine (black column), a comparison between the CCB groups

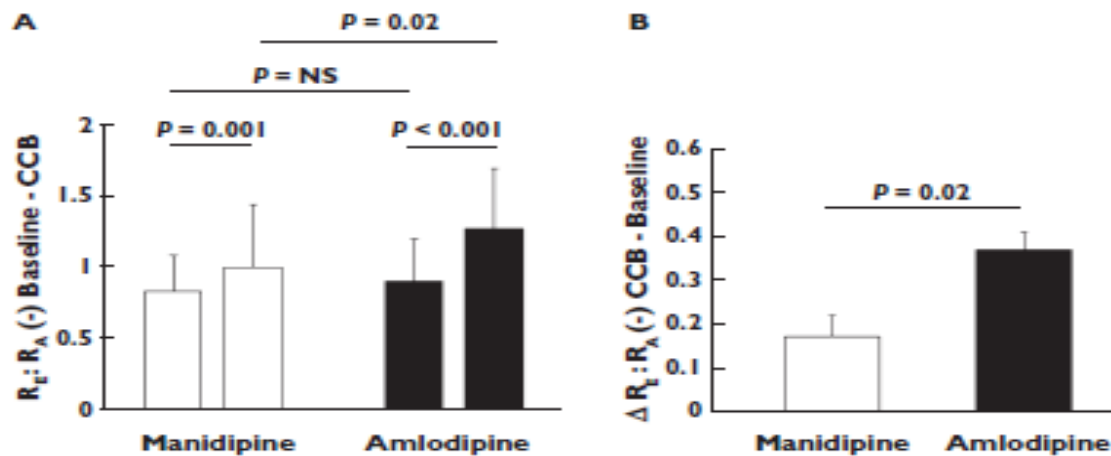


Figure 2

A) Ratio of the resistances of the efferent and afferent arteriole ($R_e : R_a$) at baseline and after 4 weeks of treatment with CCBs manidipine (white columns) and amlodipine (black columns), a comparison within the CCB groups. B) Change of $R_e : R_a$ between baseline and 4 weeks of treatment with CCBs manidipine (white column) and amlodipine (black column), a comparison between the CCB groups

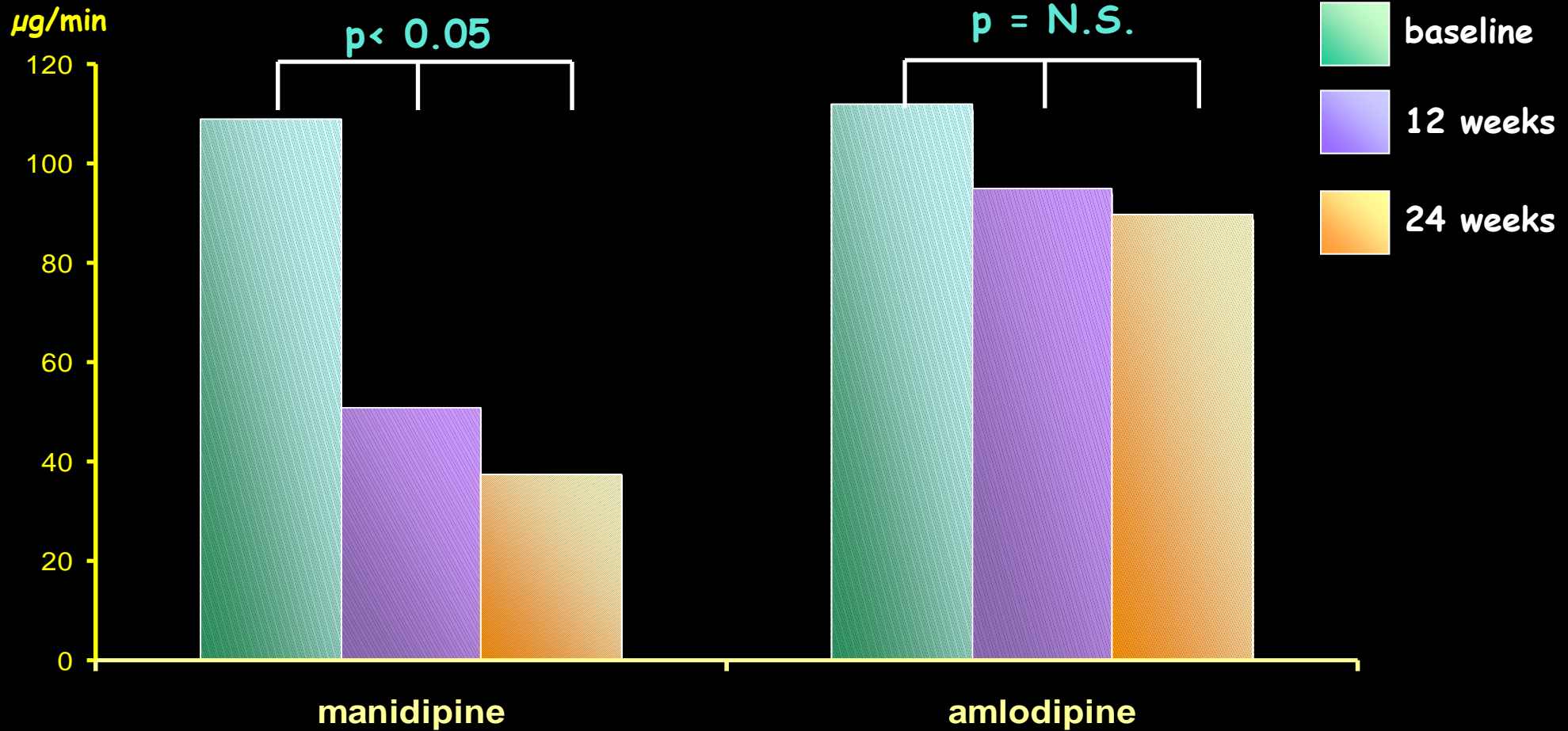
Nephroprotection in diabetics:

AMANDHA study: add-on manidipine vs. amlodipine

Martinez-Martin F.J. - Expert Rev Cardiovasc Ther 2008; 6(10):1347-1355

more protection

Albumin excretion rate reduction

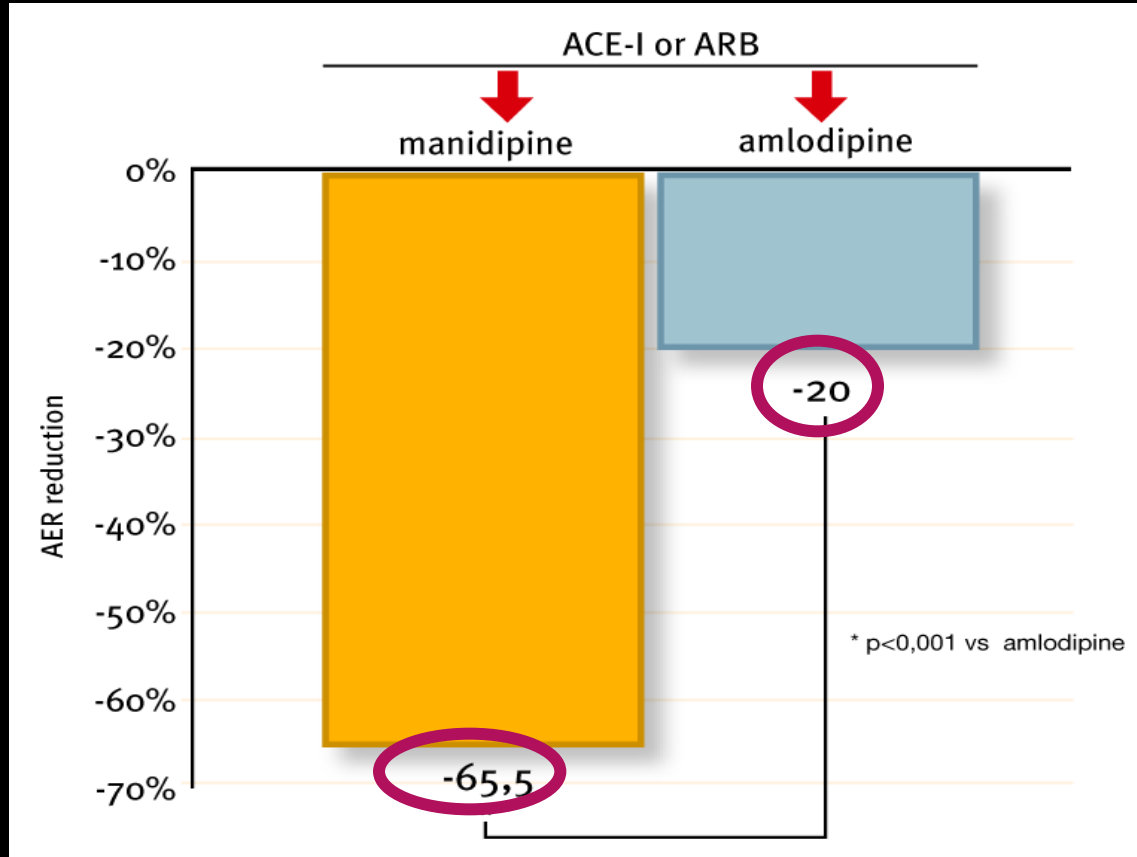


Nephroprotection in diabetics:

AMANDHA study: add-on manidipine vs. amlodipine

Martinez-Martin F.J. - Expert Rev Cardiovasc Ther 2008; 6(10):1347-1355

Albumin excretion rate reduction



more protection

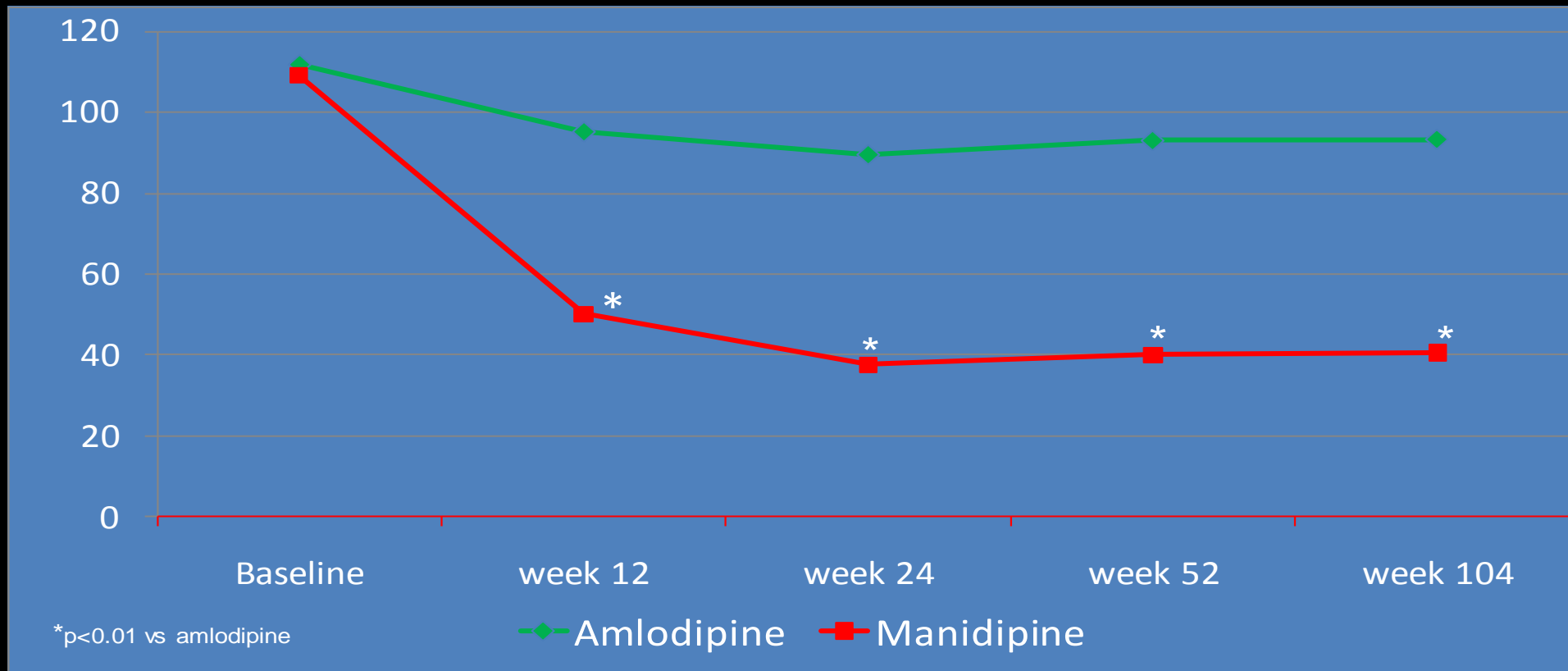
Albumin excretion rate (AER) reduction after 24-week treatment with manidipine or amlodipine in type 2 diabetic hypertensive patients not adequately controlled with either ACE-Is or ARBs

Nephroprotection in diabetics:

more protection

AMANDHA study: add-on manidipine vs. amlodipine

Martinez-Martin F.J. - Expert Rev Cardiovasc Ther 2008; 6(10):1347-1355



Changes in urinary albumin excretion during 2 years of treatment with manidipine 20 mg vs. amlodipine 10 mg in hypertensive type 2 diabetes patients³

1 – Nephroprotection in diabetics:

AMANDHA study: add-on manidipine vs. amlodipine

Martinez-Martin F.J. – Expert Rev Cardiovasc Ther 2008; 6(10):1347-1355

more protection

Nephroprotection → Albumin excretion rate reduction

Manidipine shows a better nephroprotection compared to amlodipine, when both administered on top of RAS blockers

MANIDIPINE FOR HYPERTENSION NOT CONTROLLED BY DUAL THERAPY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

MANIDIPINE (20mg/d)

↓SBP από 158.6 σε 136.8mm Hg, $p < 0.001$

↓DBP από 86.7 σε 78 mm Hg $p < 0.001$

↓σφύξεων από 75.1 σε 72.8, $p = 0.06$

↓γλυκόζης κατά 10.2mg/dl, $p < 0.05$

↓HbA_{1c} κατά 0.19%, $p = 0.05$

↓LDL CHOL κατά 8.1mg/dl, $p = 0.002$

↓TRG κατά 10.8mg/dl, $p = 0.018$

DELAPRIL

- ΑΜΕ/προφάρμακο

- Δόση 30mg/d

- 24h διάρκεια δράσης

- Μεγάλη λιποφιλικότητα

- Απεκκρίνεται από τους νεφρούς -προσαρμογή δόσης σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

- ↓ Επίπτωση βήχα σε σύγκριση με άλλους ΑΜΕ?

- Βελτίωση της ευαισθησίας στη δράση της ινσουλίνης?

Manidipine/Delapril (10/30mg): product description

Vivace (Manidipine/Delapril 10/30 mg) is a new oral, once-daily, fixed combination of a dihydropyridine calcium antagonist (CCB) and an ACE inhibitor for the treatment of hypertension

Manidipine/Delapril : Clinical benefits with the combination

The aim of the following section is to demonstrate the additive or complementary clinical benefits, deriving from the combination of manidipine and delapril, in terms of:

- ✓ ADDITIVE ANTIHYPERTENSIVE EFFICACY
- ✓ TARGET-ORGAN PROTECTION
- ✓ INCREASED SAFETY & TOLERABILITY

MANIDIPINE/DELAPRIL (10/30mg/d) vs IRBESARTAN-HCTZ (150+12.5mg/d) ΣΕ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

SBP	-27.6mmHg	-26.4mmHg
DBP	-21.8mmHg	-20.2mmHg

PAI-1 (IU/ml) 25.5 → 15.6 p<0.01 26.1 → 35.6

t-PA (IU/ml) 0.49 → 0.78 p<0.05 0.47 → 0.40

ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ ΙΝΩΔΩΛΥΤΙΚΗΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑΣ ΜΕ MANIDIPINE/DELAPRIL

2 – Antihypertensive efficacy in diabetics:

Vivace vs other combinations

Mugellini A. et al - J Hum Hypertens 2004; 18(10): 687-691

more efficacy








Antihypertensive efficacy → Blood pressure reduction

	Placebo	VIVACE	Irbesartan plus HCTZ
SBP (mmHg)	161.9 ± 10.1	134.3 ± 7.9*	134.4 ± 8.0*
DBP (mmHg)	101.2 ± 4,5	80.0 ± 3.6*	80.2 ± 3.5*

*P < 0.001 vs placebo

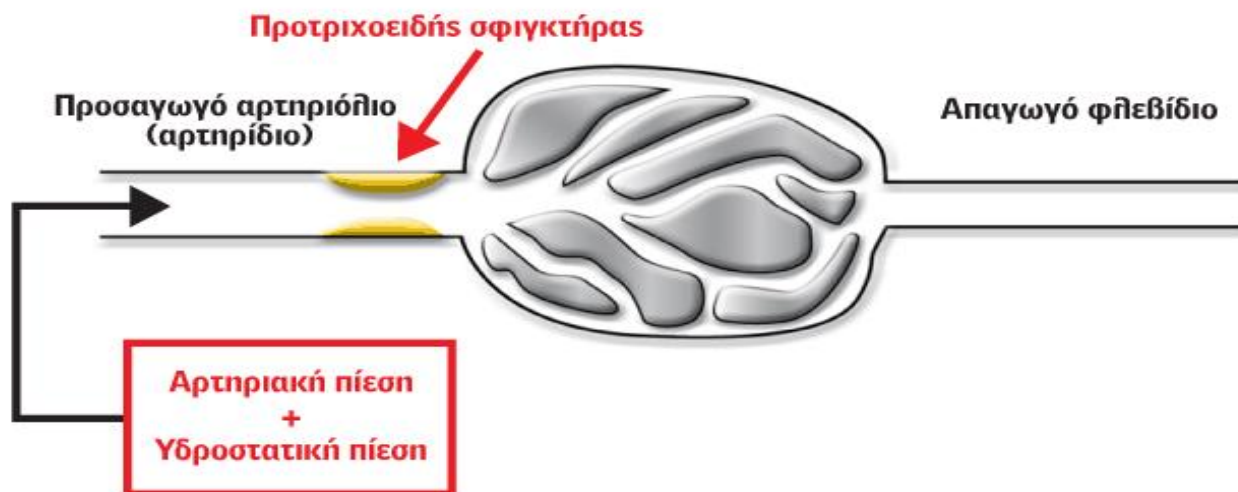
DELAPRIL/MANIDIPINE VS OLMESARTAN/HCTZ

n=88 παχύσαρκοι υπερτασικοί ασθενείς, τυχαιοποίηση σε
delapril/manidipine (30/10mg) vs olmesartan/HCTZ (20/12.5mg)

 BP (mmHg)	-22.3/16.4 vs -22.6/17.2
 Ευαισθησία στην ινσουλίνη (mg/Kg/min)	+3.01 vs -0.09, p<0.05 
 Ινσουλίνη (pmol/L)	-17.8 vs +2.4, p<0.05 
 Ινωδογόνο (mg/dl)	-67.5 vs +8, p<0.05 



Ο συνδυασμός CCB-ARB, στοχεύει δύο βασικές αποτελεσματικές οδούς: συνέργεια για τη μείωση του οιδήματος

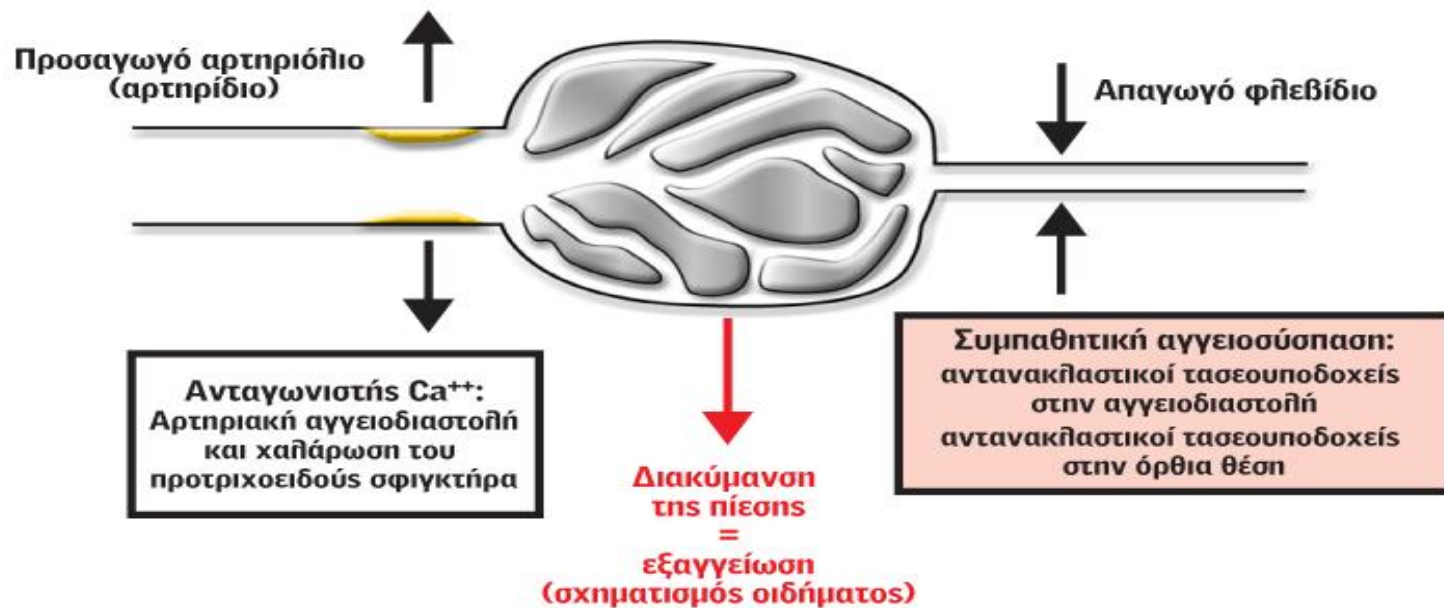




Ο συνδυασμός CCB-ARB, στοχεύει δύο βασικές αποτελεσματικές οδούς: συνέργεια για τη μείωση του οιδήματος

Fogari R et al.
J Hum Hypertens.
2007;21:220-4.

Gustafsson D.
J Cardiovasc Pharmacol.
1987;10 Suppl 1:S121-31.

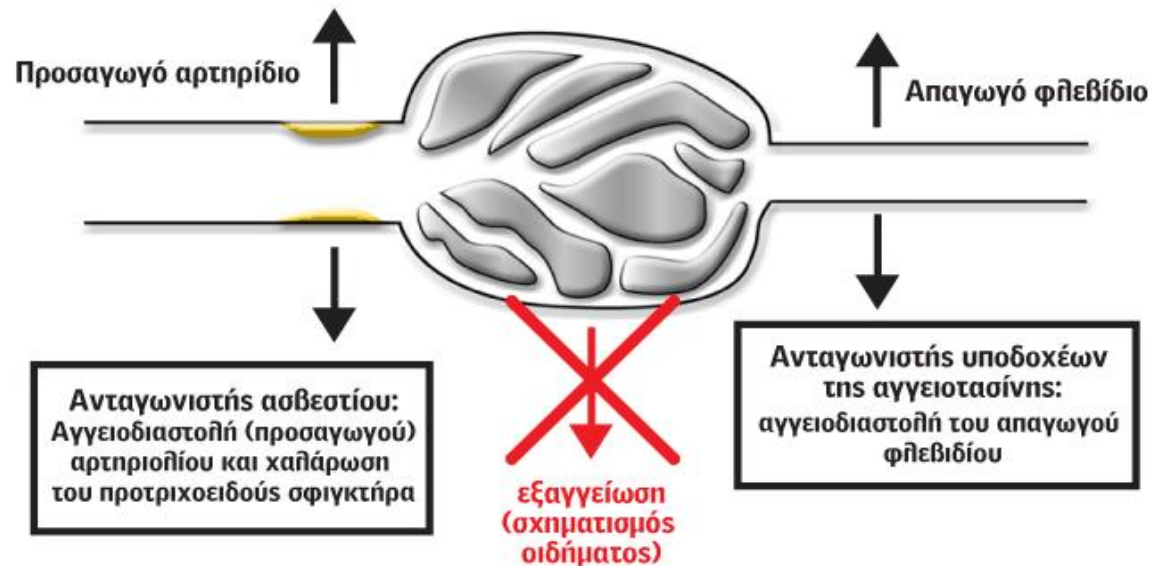




Ο συνδυασμός CCB-ARB, στοχεύει δύο βασικές αποτελεσματικές οδούς: συνέργεια για τη μείωση του οιδήματος

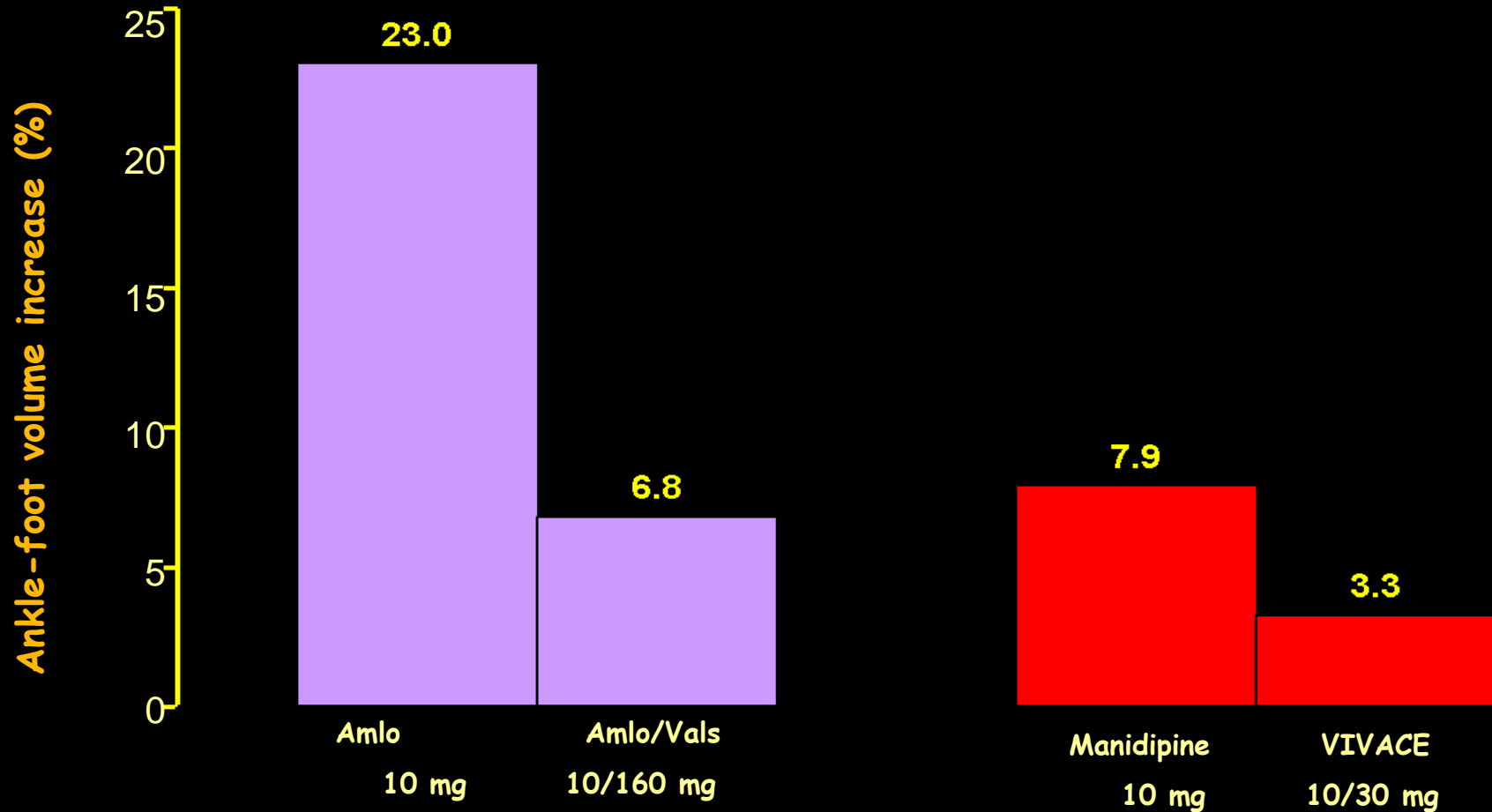
Fogari R et al.
J Hum Hypertens.
2007;21:220-4.

Gustafsson D.
J Cardiovasc Pharmacol.
1987;10 Suppl 1:S121-31.



more tolerability

Tolerability → incidence of ankle oedema



Fogari et al. J Hum Hypertens 2007;21:220-4

The combination with a RAS blocker induced a significant reduction of ankle oedema incidence, also in patients treated with amlodipine

Incidence of ankle oedema: manidipine/delapril vs manidipine

Fogari R. et al. - Am J Hypertens. 2003; 16 (5 suppl 1): 113A

more tolerability

Tolerability → less incidence of ankle oedema

Manidipine/delapril demonstrates an
excellent tolerability profile even
when compared to other CCB+ACE
therapies

MANIDIPINE/DELAPRIL (10/30mg/d)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

ΑΡΙΣΤΗ ΑΝΟΧΗ (ΛΙΓΟΤΕΡΑ ΟΙΔΗΜΑΤΑ)

ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΘΕΝΕΙΣ: ΟΡΓΑΝΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ

ΝΕΦΡΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ

(ΑΓΓΕΙΟΔΙΑΣΤΟΛΗ ΤΟΥ
ΑΠΑΓΩΓΟΥ ΑΡΤΗΡΙΟΛΙΟΥ)

ΚΑΡΔΙΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ

(ΑΠΟΥΣΙΑ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ
ΤΟΥ ΣΝΣ)

ΧΩΡΙΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ



*World Journal of
Hypertension*

Online Submissions: <http://www.wjgnet.com/2220-3168office>
wjhypertens@wjgnet.com
doi:10.5494/wjh.v1.i1.3

World J Hypertens 2011 December 23; 1(1): 3-6
ISSN 2220-3168 (online)
© 2011 Baishideng. All rights reserved.

EDITORIAL

Manidipine: A different dihydropyridine

Christos V Rizos, Moses S Elisaf

ΜΑΝΙΔΙΤΙΝΗ

Νεφροπροστασία

Καρδιοπροστασία

Καλύτερο προφίλ ασφαλείας

Μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη

Μικρότερη ενεργοποίηση του ΣΝΣ

Αγγειοδιαστολή του προσαγωγού και απαγωγού αρτηριολίου

Μερική ενεργοποίηση των PPARγ υποδοχέων

Μείωση της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας