6 - 10 MAYIS 2015
17. ULUSAL HİPERTANSİYON VE BÖBREK HASTALIKLARI KONGRESİ
KAYA / PALAZZO HOTEL & CONVENTION CENTER

ANTİHİPERTANSİF İLACIMI NE ZAMAN ALMALIYIM ?

AKŞAM

Dr. Sedat Üstündağ
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Hipertansiyon

İnmelerin ¾'ü

Myokard İnfarktüslerinin ½'ü

Son dönem böbrek Has. ⅓'ü

Yılda 10.000.000 prematür mortalite

Hipertansiyon

> 18 yaşında, akut hastalığı olmayan ve antihipertansif ilaç kullanmayan bireyde, iki farklı vizitte kan basıncı değerlerinin …..

Evreler	SKB		DKB
Normal	**<120**	ve	**< 80**
Pre-Hipertansiyon	**120-140**	veya	**80-90**
Evre 1	**140-160**	veya	**90-100**
Evre 2	**≥160**	veya	**≥100**

Ofis ölçümlerinin morbi-mortaliteyi öngörücülüğü

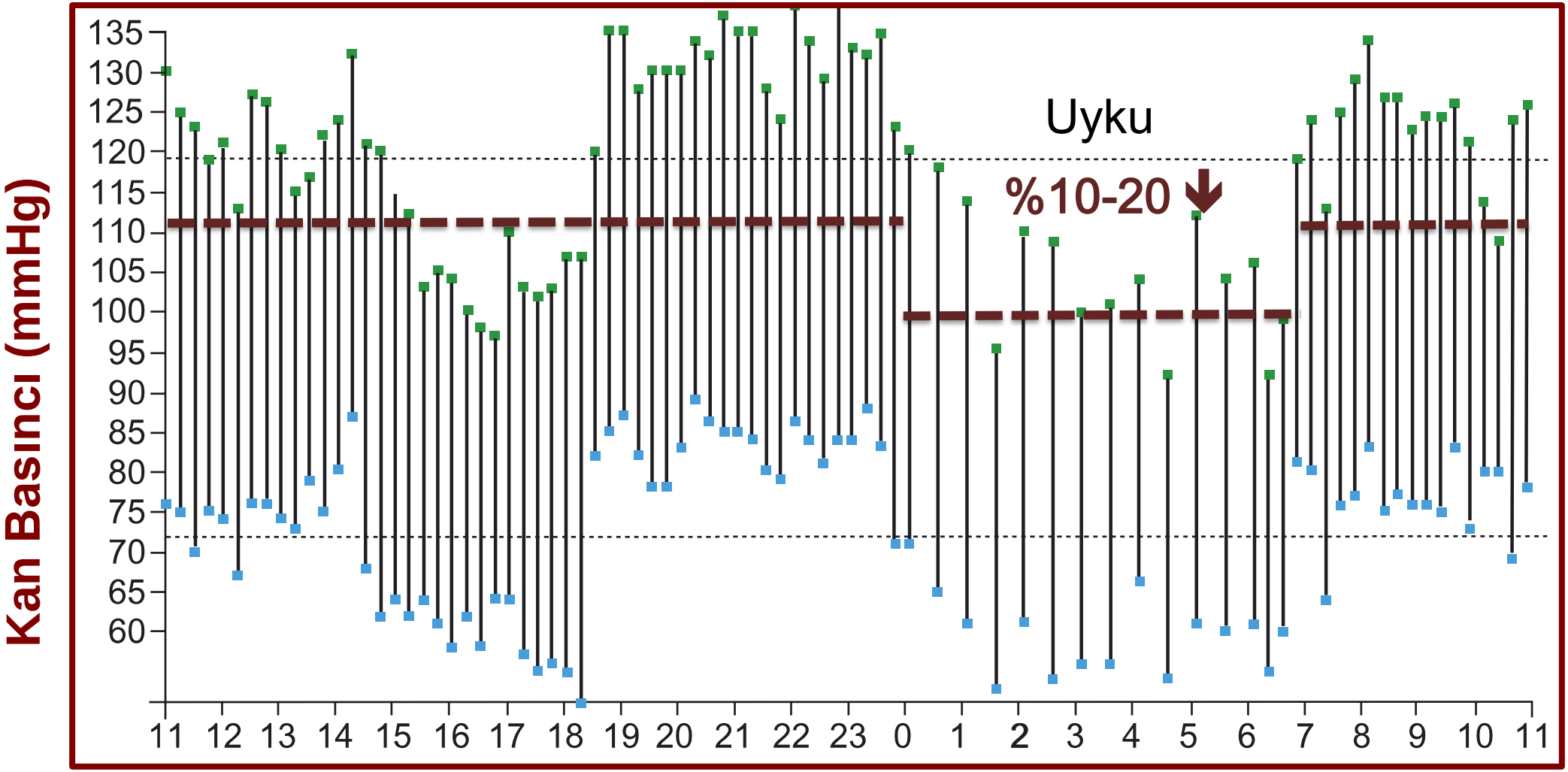
	n	Takip (yıl)	Sonlanım	
Clement 2003	1963	5	KV olay, Mortalite	AD
Hansen 2005	1700	9.5	Mortalite, KV Mortalite	1.25, p<0.001
Dolan 2005	5292	7.9	KV Mortalite	1.06, p<0.01
Fagard 2005	391	10.9	Major KV Olay	AD
Dawes 2006	10129	10	Mortalite	AD
Ingelsson 2006	951	9.1	KKY	AD
Hansen 2007	7030	9.5	KV Mort., inme, KO, KKH	AD
Stergio 2007	665	8.2	KV Olay	AD
Niiranen 2010	2081	6.8	Mortalite, KV Olay	AD

J Hypertens 2008; 26: 1290-99

Kan basıncının sirkadiyen ritmi

Aktivite	Gece-Gündüz	Biyolojik Saat
▪ Yemek yeme ▪ Yiyecek içeriği ▪ Mental stres ▪ Postür	▪ Isı ▪ Nem ▪ Ses	▪ Otonom sinir sistemi ▪ Atrial natriüretik peptit ▪ Kalsitonin ▪ RAAS ▪ Nitrik oksit

Sirkadiyen ritm



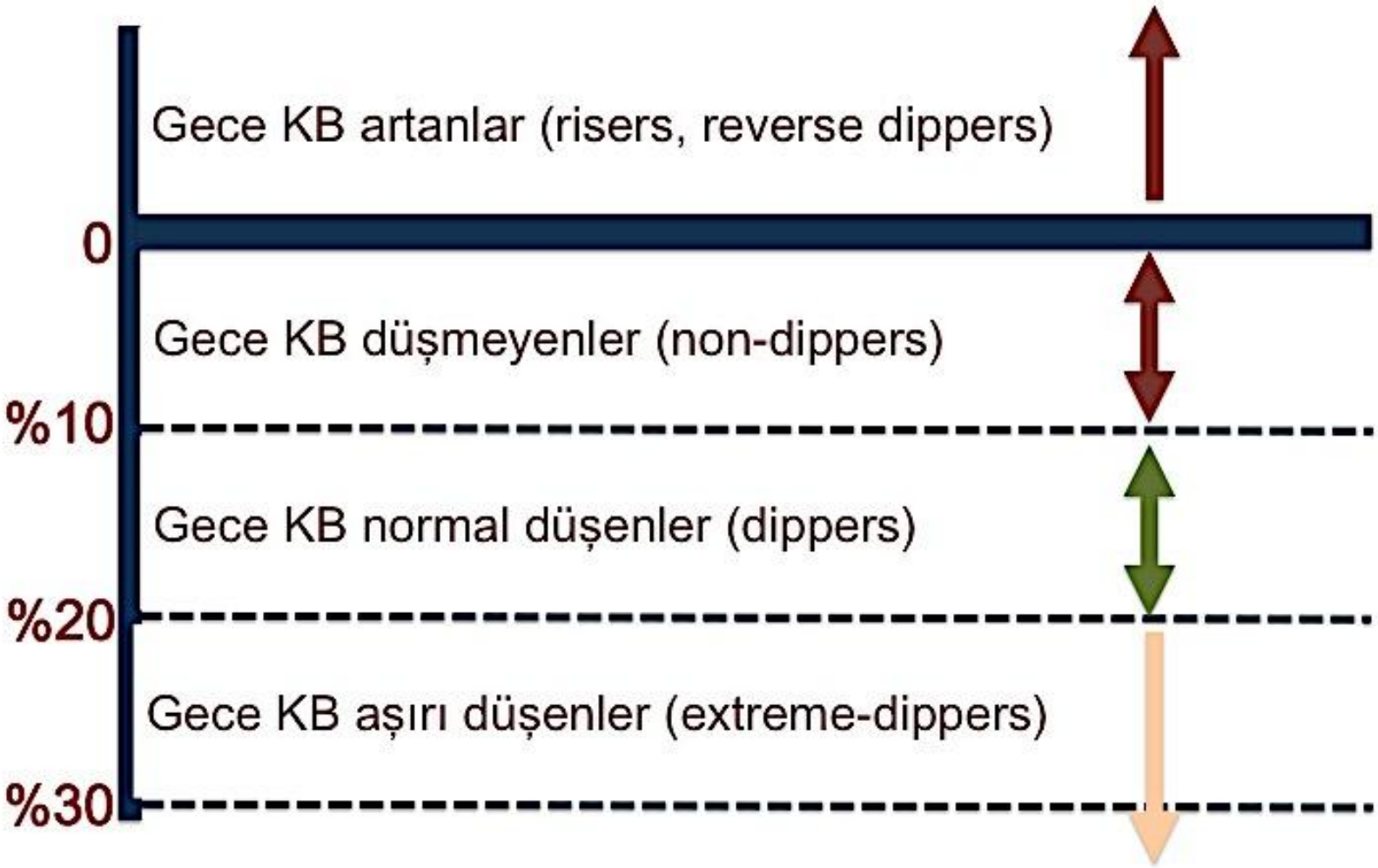
Gece kan basıncı düşmeyenler

- Diyabet
- Tuz duyarlı HT
- Kronik böbrek hastalığı
- Konjestif kalp yetmezliği
- Böbrek transplantasyonu
- Eritropoietin tedavisi
- Demans
- Ortostatik ANS yetmezliği
- Shy-Drager Sendromu
- Serebral atrofi
- Serebrovasküler hastalık
- Karotid-endarterektomi

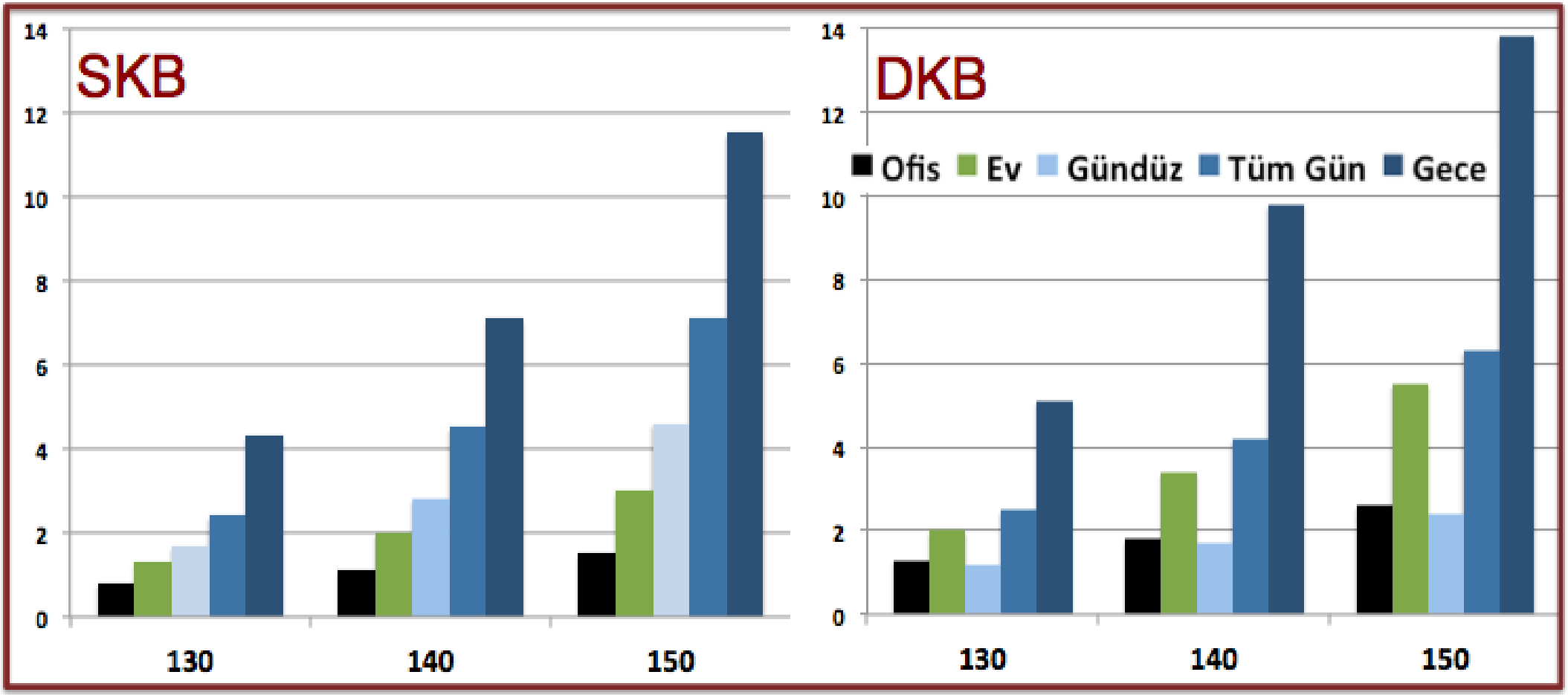
- Katekolamin üreten tümor
- Cushing sendromu
- Glukokortikoid tedavi
- Aşırı minererolokortikoid
- Addison hastalığı
- Yalancı hipoparatiroidi
- Obstriktif uyku apnesi
- Astım
- Gestasyonal HT
- Gebelik toksemisi
- Nörojenik hipertansiyon
- Ailesel fetal insomni

Sleep Medicine Reviews 2012; 16: 151-66

Gündüz değerlerine göre gece KB değişimi



Gece kan basıncı azalması: mortalite

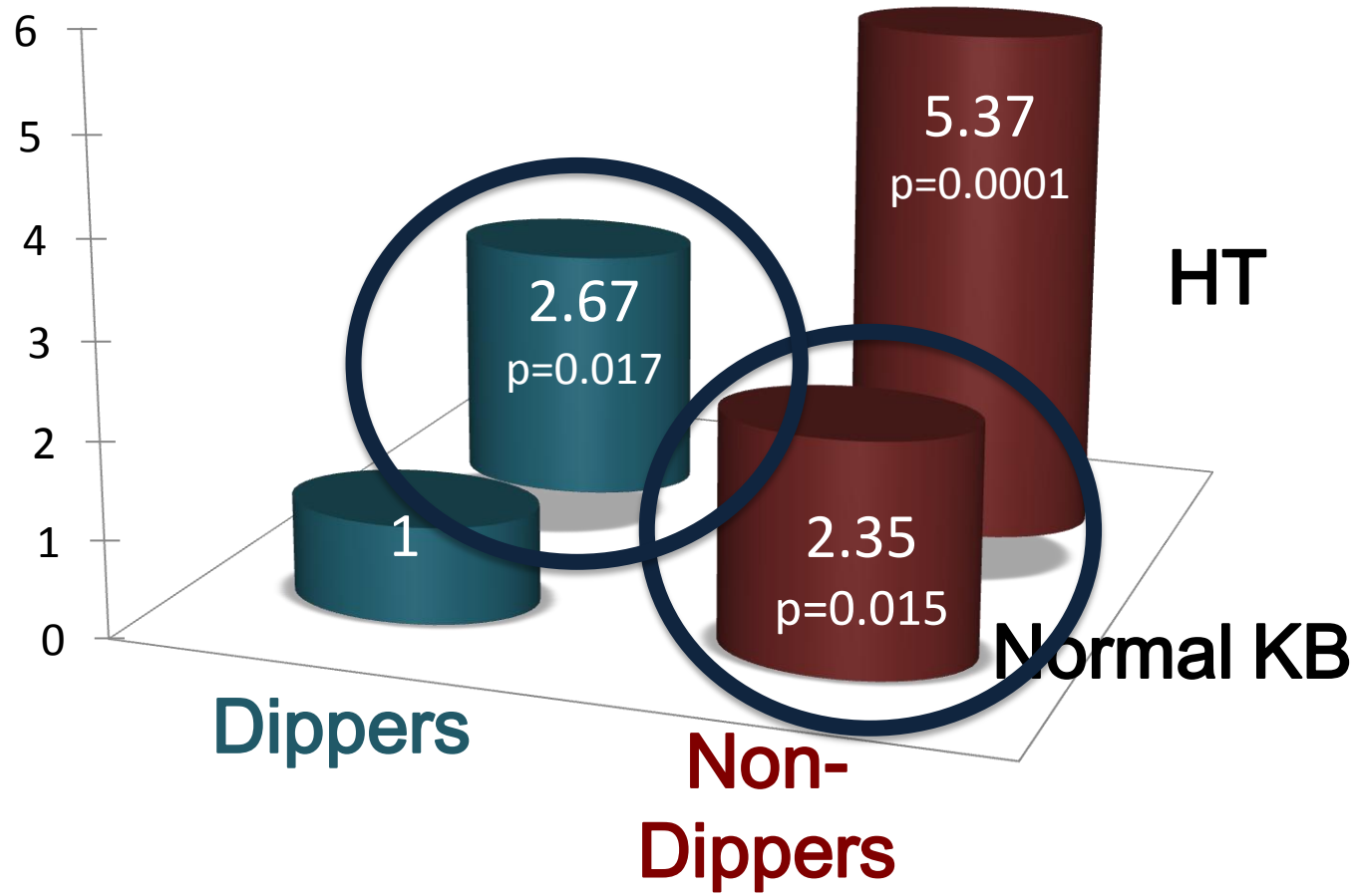


25-75 yaş, 2051 birey, 11 yıl takip

Circulation 2005;11:1777-83

Normal kan basıncı olanlarda gece KB: mortalite

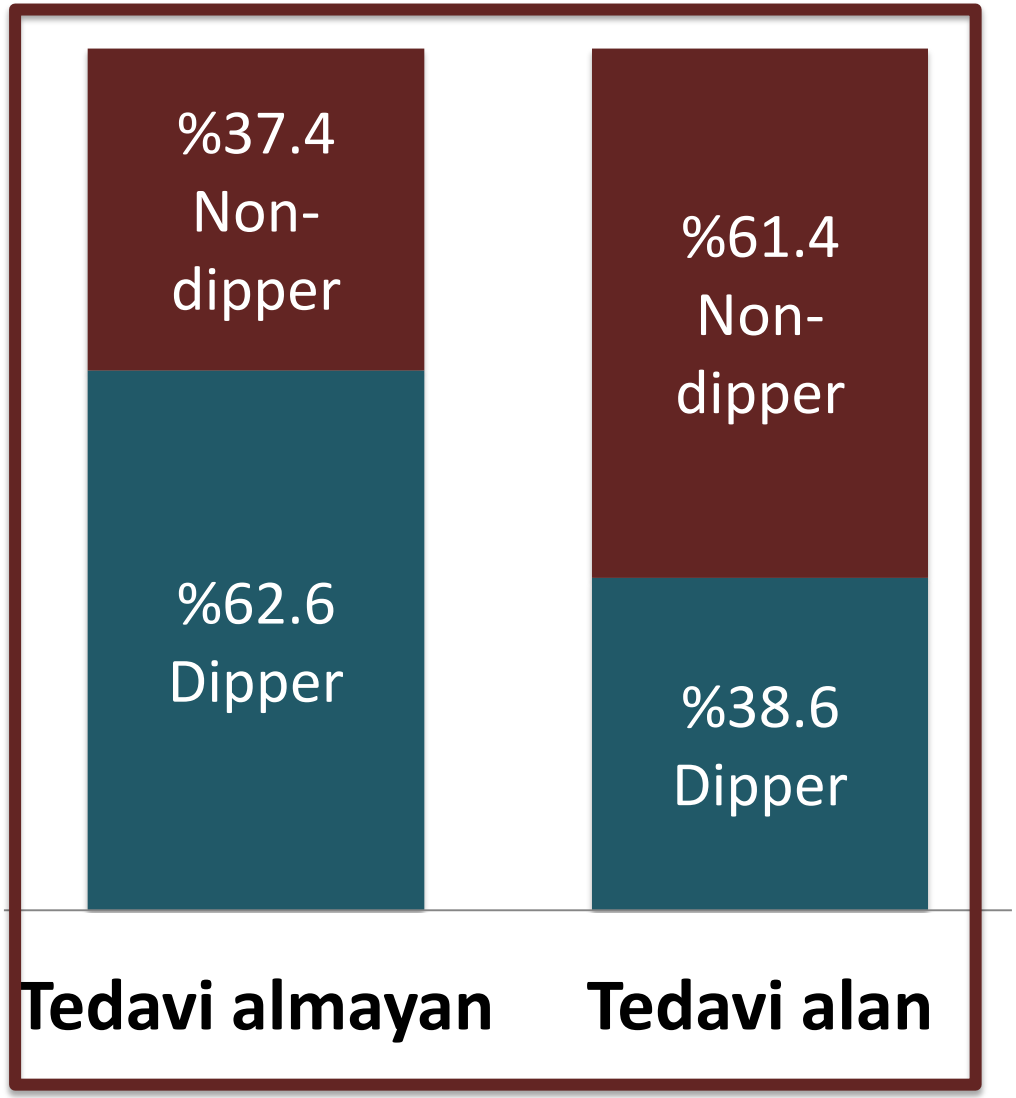
- < 40 yaş
- 1208 NT (118/69 mmHg)
- 334 HT
- 9.2 yıl takip



Gece KB ort. % 5 ↓ = kardiovasküler mortalitede %20 ↓

J Hypertens 2002, 20:2183–2189

İlacı sabah kullanmanın gece kan basıncına etkisi

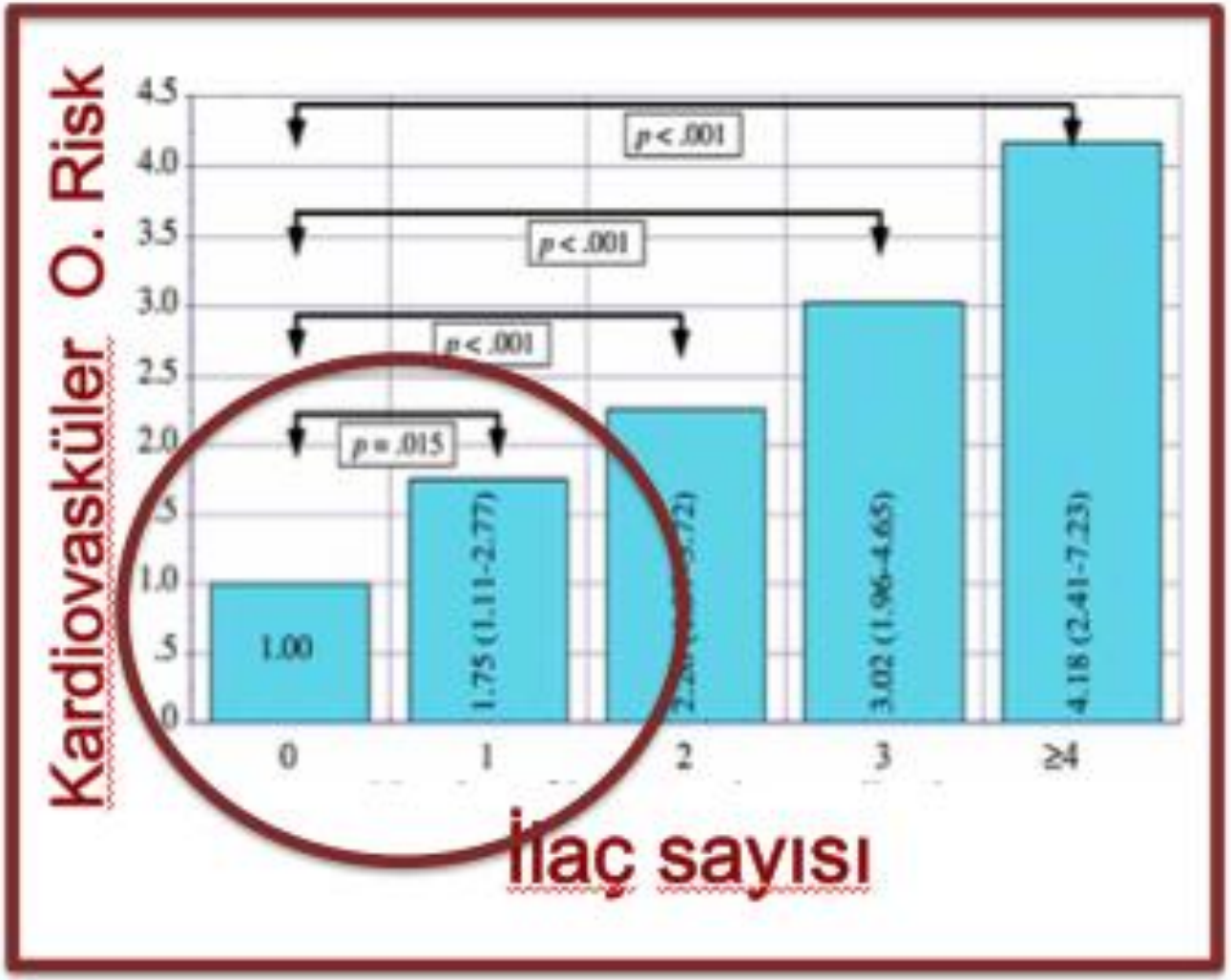


J Hypertens 2002;20:1097-1104

ilaç alım zamanı önemli mi?

Farmakokinetik	Farmakodinamik
▪ Gastrik pH ▪ Gastrik emilim ▪ Gastrik boşalma ▪ GIS motilitesi ▪ Biliyer fonksiyon ▪ GFH ▪ Hepatik enzim aktivitesi ▪ Duodenum, KC, böbrek kan akımı	Hedef organlardaki: ▪ Reseptör sayı/yapı ▪ İkincil haberci ▪ Sinyal yolak değişiklikleri

İlacı sabah kullanmanın gece kan basıncına etkisi



2156 HT'lu; 734 NT birey; 5.6 yıl takip

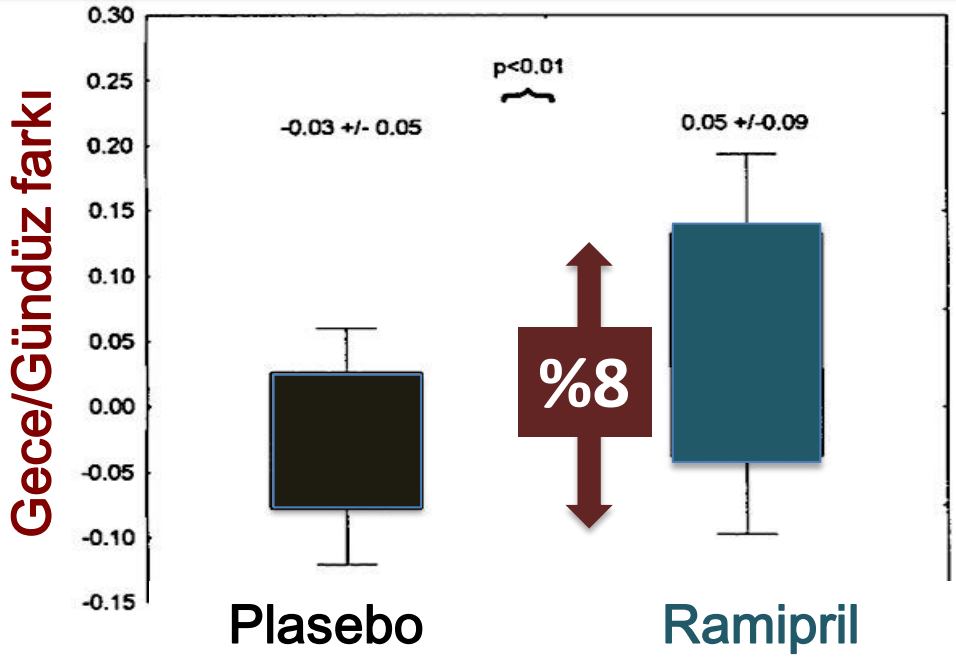
Chronobiol Int 2013; 30: 315–327

Antihipertansifin akşam verilmesi: HOPE

- n=9297, >55 yaş
- Yüksek riskli HT'lu
- Ofis KB <139/79 mmHg
- 10 mg ramipril, plasebo
- 5 yıl izlem

	HOPE
KB değişimi mmHg	Ofis 3/2
İnme azalması %	31 (13)
MI azalması %	20 (5)

Değişim	Alt grup
Ofis KB	AD
Gündüz KB	AD
Tüm Gün KB	10/4 (p=0.03)
Gece KB	17/8 (p<0.001)



Hypertension 2001; 38:e28-e32 NEJM 2000;342:145-53

Antihipertansifin sabah/akşam verilmesi

Bazal değerler	Sabah	Akşam	p
Clinic SBP, mm Hg†	154.4 ± 20.3	155.7 ± 19.4	.144
Clinic DBP, mm Hg† *	87.4 ± 11.5	88.5 ± 11.0	.023
Awake SBP mean, mm Hg	134.3 ± 15.7	134.2 ± 13.8	.855
Asleep SBP mean, mm Hg	122.7 ± 17.4	122.7 ± 15.3	.935
48-h SBP mean, mm Hg	130.7 ± 15.5	130.5 ± 13.6	.827
Sleep-time relative SBP decline, %	8.5 ± 7.9	8.5 ± 7.6	.870
Awake DBP mean, mm Hg	81.9 ± 11.5	82.4 ± 10.8	.331
Asleep DBP mean, mm Hg	70.4 ± 10.4	71.0 ± 9.5	.154
48-h DBP mean, mm Hg	78.2 ± 10.7	78.7 ± 10.0	.252
Sleep-time relative DBP decline, %	13.7 ± 8.5	13.5 ± 8.0	.496
Non-dipper, %	55.4 ⟷	53.0	.252

2156 HT'lu birey; 5.6 yıl takip; tümü sabah, ≥1 akşam; 48st ABPM,

Chronobiol Int 2013 ;30:315-327

Antihipertansifin sabah/akşam verilmesi

Çalışma sonu değerleri	Sabah	Akşam	p
Clinic SBP, mm Hg†	144.4 ± 23.0	142.6 ± 20.1	.065
Clinic DBP, mm Hg†	81.4 ± 13.2	81.1 ± 12.1	.693
Awake SBP mean, mm Hg	124.9 ± 15.1	125.3 ± 12.9	.546
Asleep SBP mean, mm Hg *	116.1 ± 17.9	110.9 ± 13.9	<.001
48-h SBP mean, mm Hg *	122.1 ± 15.1	120.8 ± 12.6	.029
Sleep-time relative SBP decline, %*	7.0 ± 9.1	11.4 ± 7.3	<.001
Awake DBP mean, mm Hg *	74.7 ± 10.4	75.9 ± 10.2	.005
Asleep DBP mean, mm Hg *	65.2 ± 10.4	63.1 ± 9.4	<.001
48-h DBP mean, mm Hg	71.6 ± 9.8	71.9 ± 9.5	.475
Sleep-time relative DBP decline, %*	12.3 ± 10.7	16.6 ± 8.7	<.001
Non-dipper, % *	61.6 ⟷	34.4	<.001

2156 HT'lu birey; 5.6 yıl takip; tümü sabah, ≥1 akşam; 48st ABPM,

Chronobiol Int 2013 ;30:315-327

Antihipertansifin sabah/akşam verilmesi

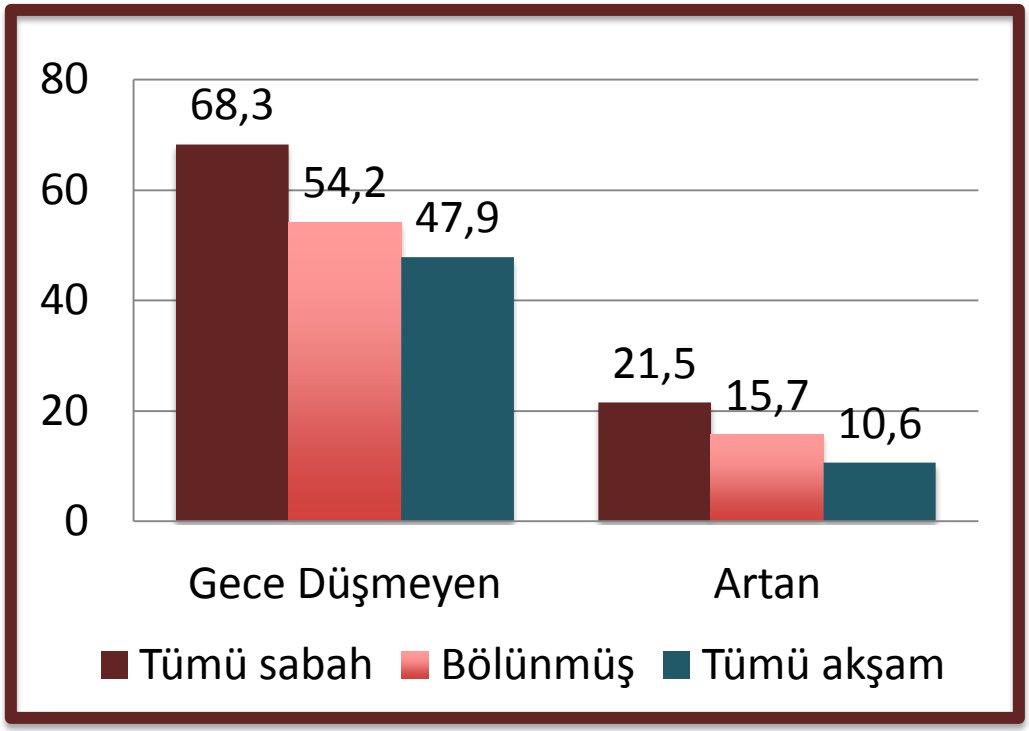
Olay oranı (n)	Sabah	Akşam	p
Total events	27.80 (187)	11.95 (68)	<.001
Total death	4.16 (28)	2.11 (12)	.008
Cardiovascular death	2.08 (14)	.53 (3)	.006
Other cause	2.08 (14)	1.58 (9)	.250
Cardiovascular events	11.00 (74)	5.27 (30)	<.001
Cerebrovascular events	3.57 (24)	1.23 (7)	.001
Heart failure	4.91 (33)	1.41 (8)	<.001
Other events	4.16 (28)	1.93 (11)	.004

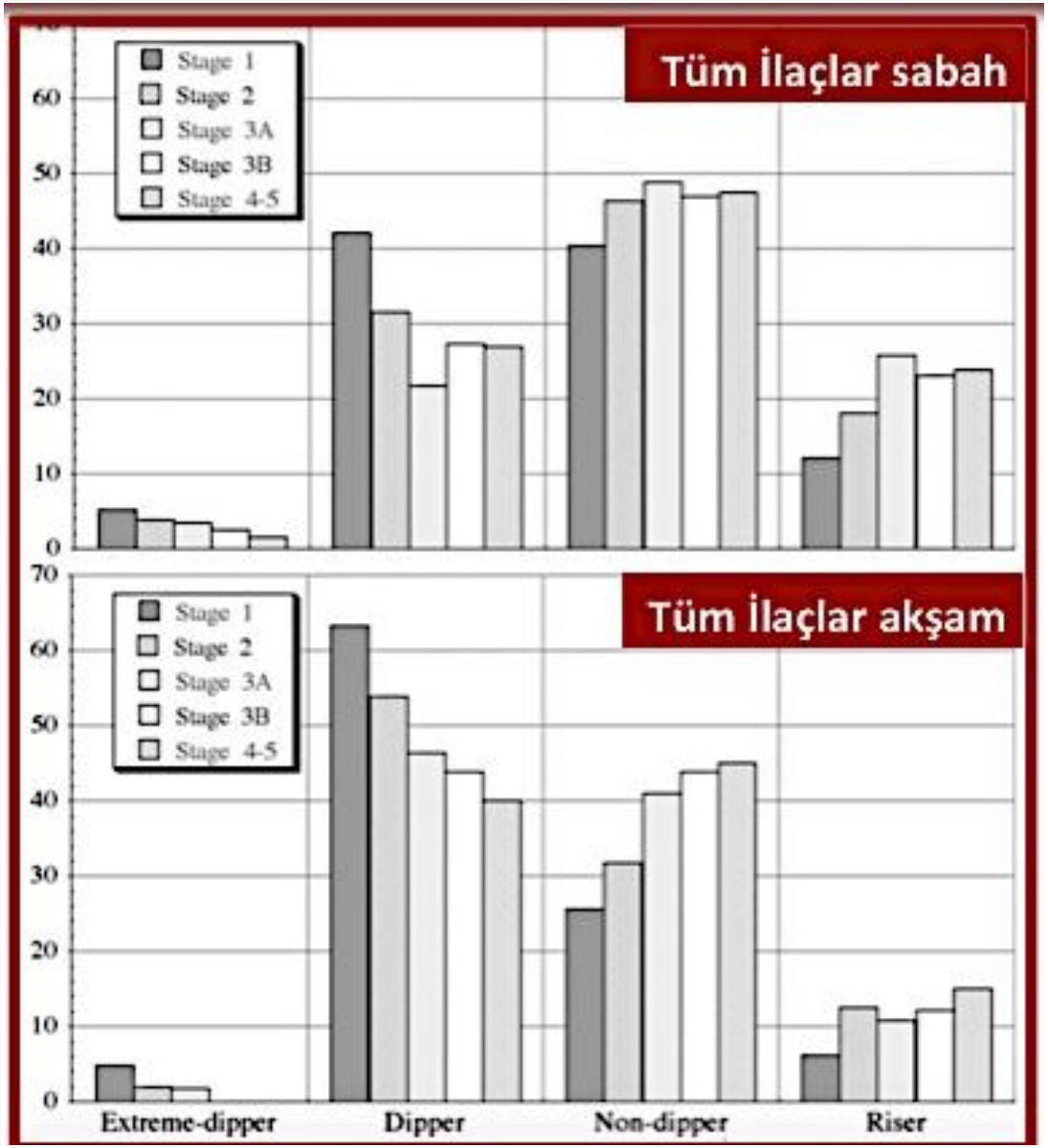
2156 HT'lu birey; 5.6 yıl takip; tümü sabah, ≥1 akşam; 48st ABPM,

Chronobiol Int 2013 ;30:315-327

Hipertansif KBH olguları

- 2659 Hipertansif KBH
- GFR < 60 ml/dk ± albuminüri
- 48 st ABPM
  - Sabah, n=1446
  - Bölünmüş, n=854
  - Akşam, n=359

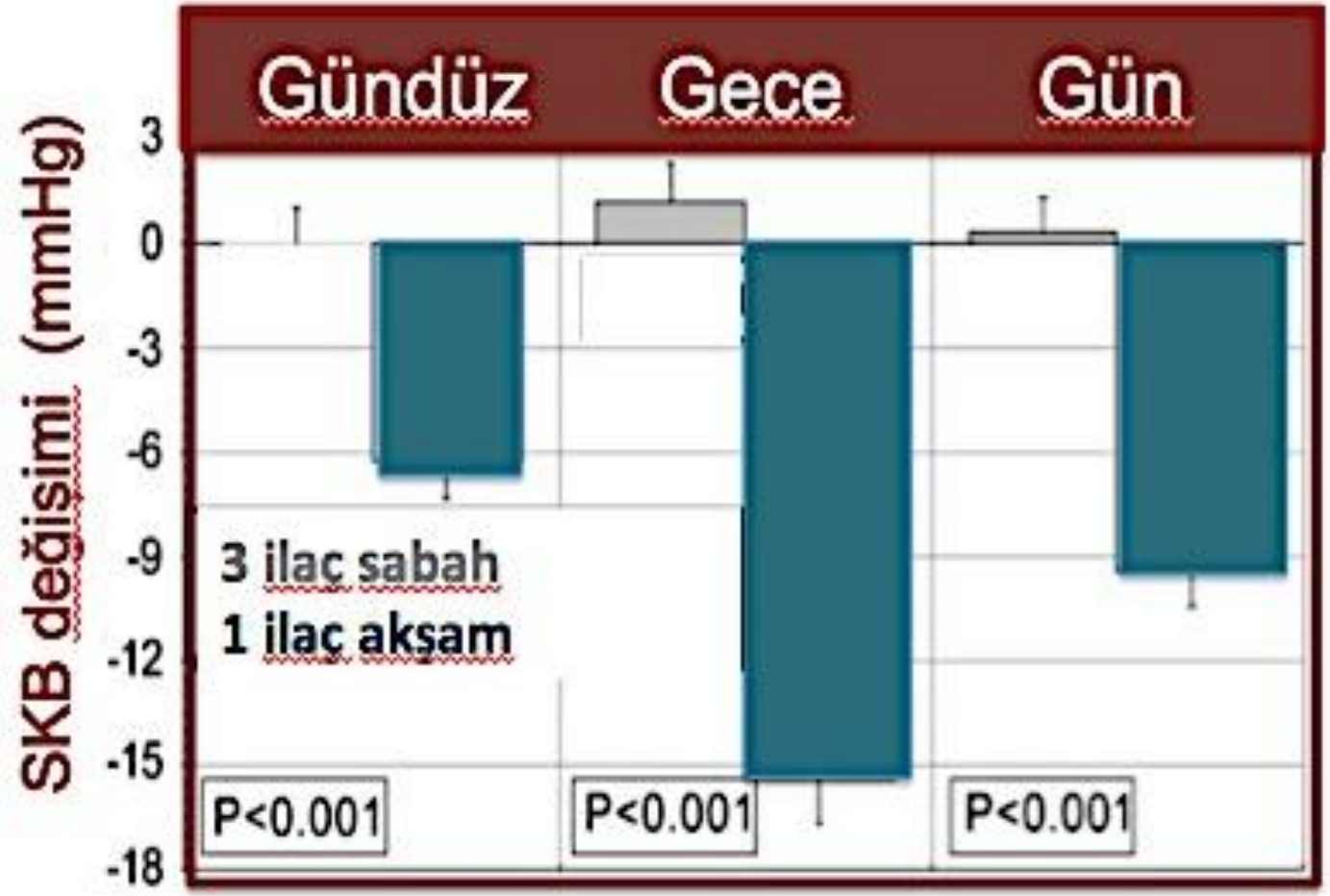




Chronobiol Int 2013 ;30:159-175

Dirençli HT'lularda Antihipertansif tedavinin etkisi

- 250 dirençli HT Bir grup sabah ilaç değiştirilmiş
- Bir grup değişen ilaç gece verilmiş
- 12 hafta izlem

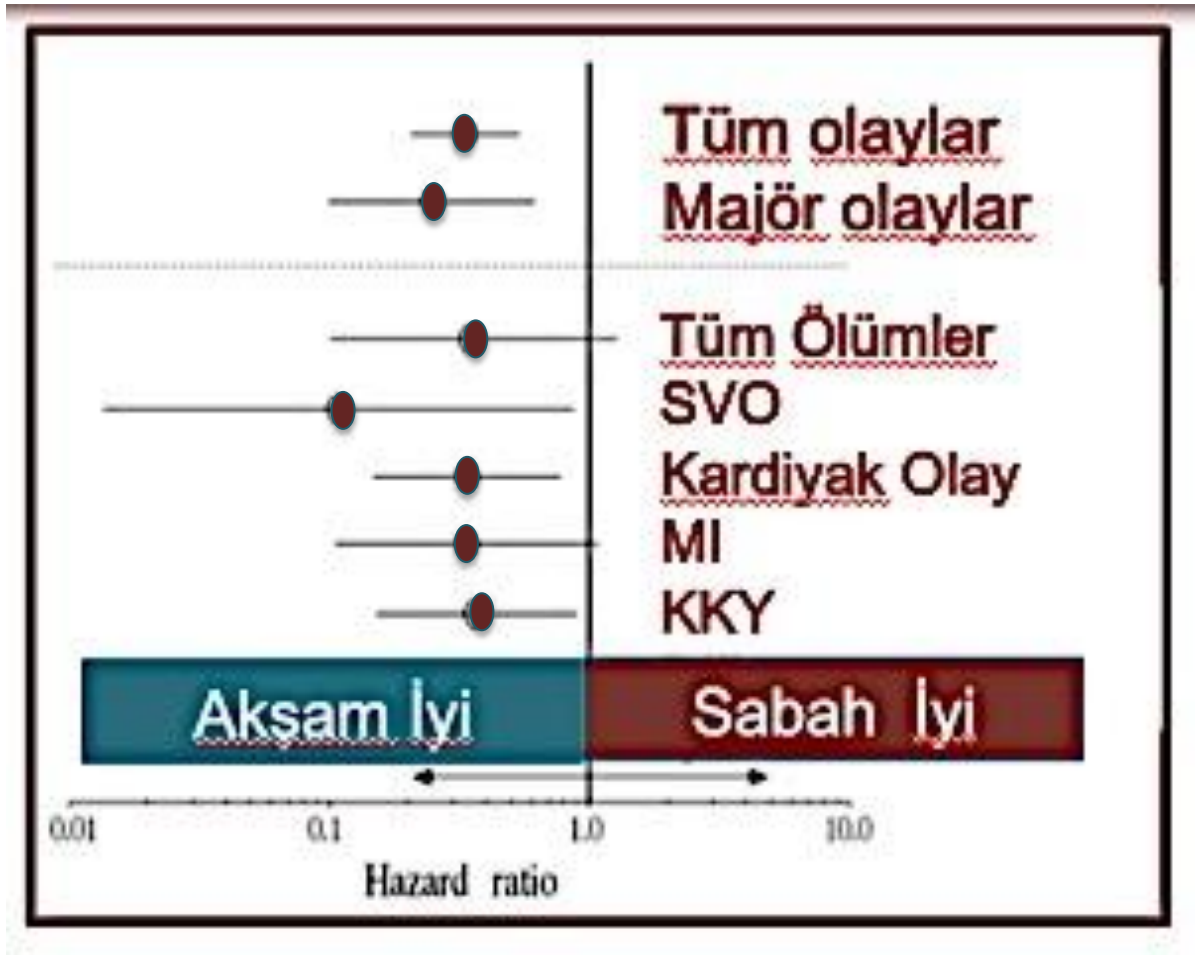


Non-dipper: tüm ilaçları sabah alanlar %79 dan %86 ya çıkmış
Non-dipper: 1 ilacı akşam alanlar %84 den %43 e azalmış (p<0.001)

Hypertension 2008;51:69-76

Diyabetik hipertansifler

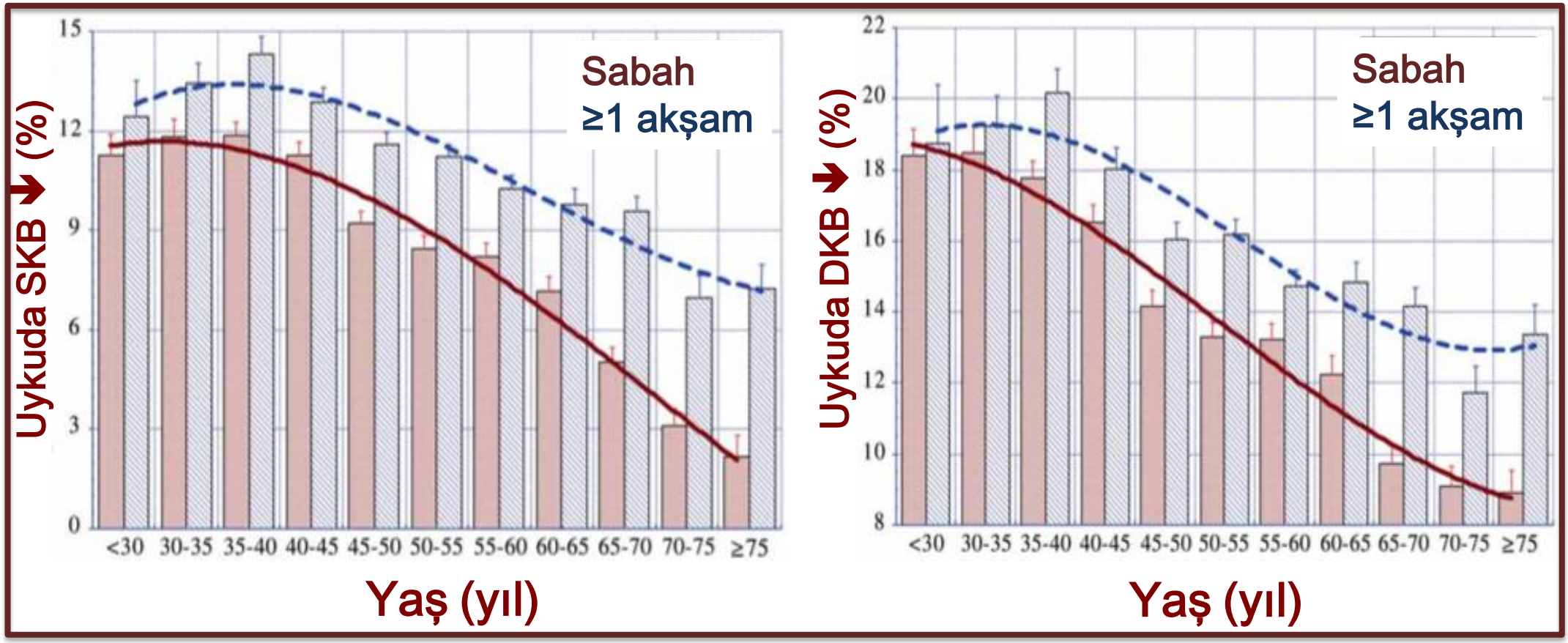
- 448 Tip 2 DM + HT
- Tüm ilaçlar sabah / ≥1 akşam
- 5.4 yıl takip
- 48 st AKBM, yılda bir tekrar
- Non-dipper (%72-%70



Gece SKB de % 5 ↓ = % 12 Kardiovasküler risk ↓ ($p < 0.001$)

Diabetes Care 2011;34:1270–1276

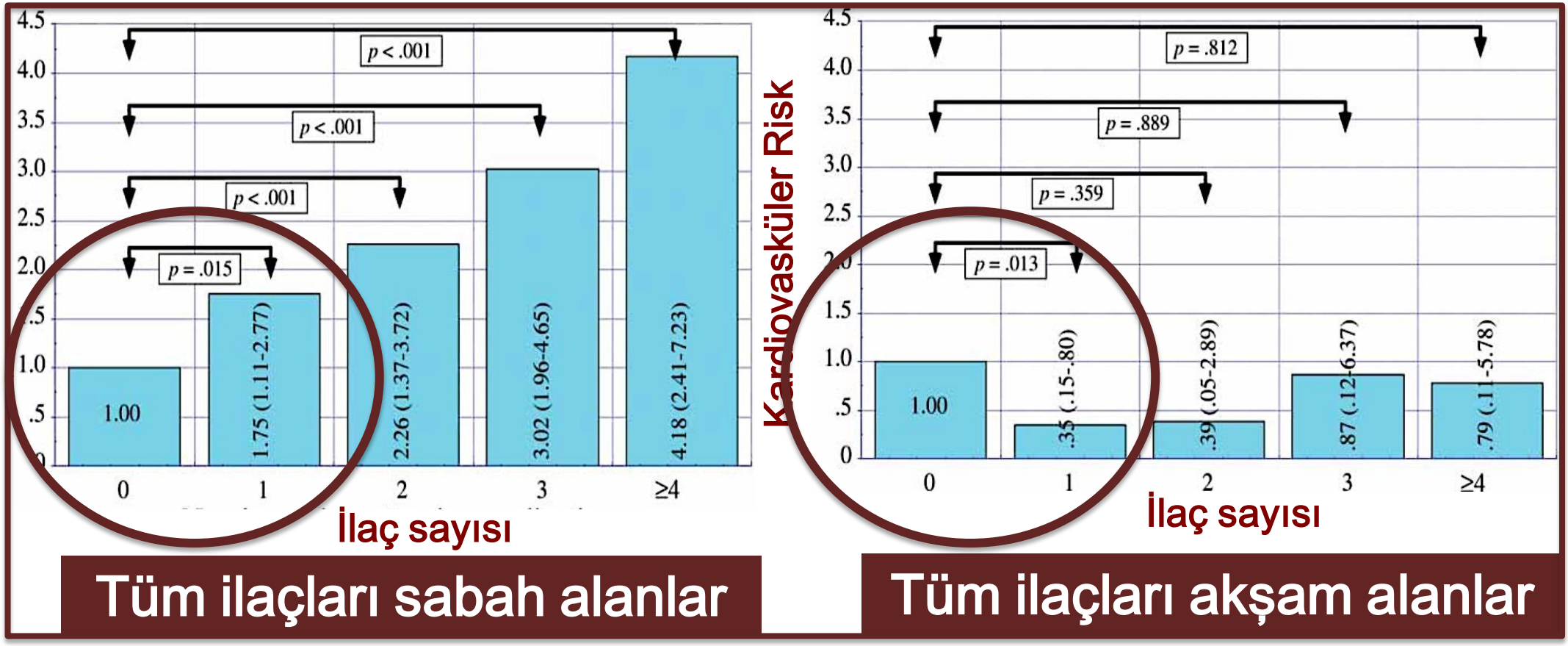
Yaş gruplarına göre tedavi zamanının etkisi



- 6147 HT'lu; 4010 <60 yaş; 2137 ≥60 yaş
- ≥ 60 yaş gece yükselen 4 kat fazla
- Gece düşmeyen tümü sabah % 76.3; ≥ 1 akşam %43 (p<0.001)

Chronobiol Int 2013 ;30:176-191

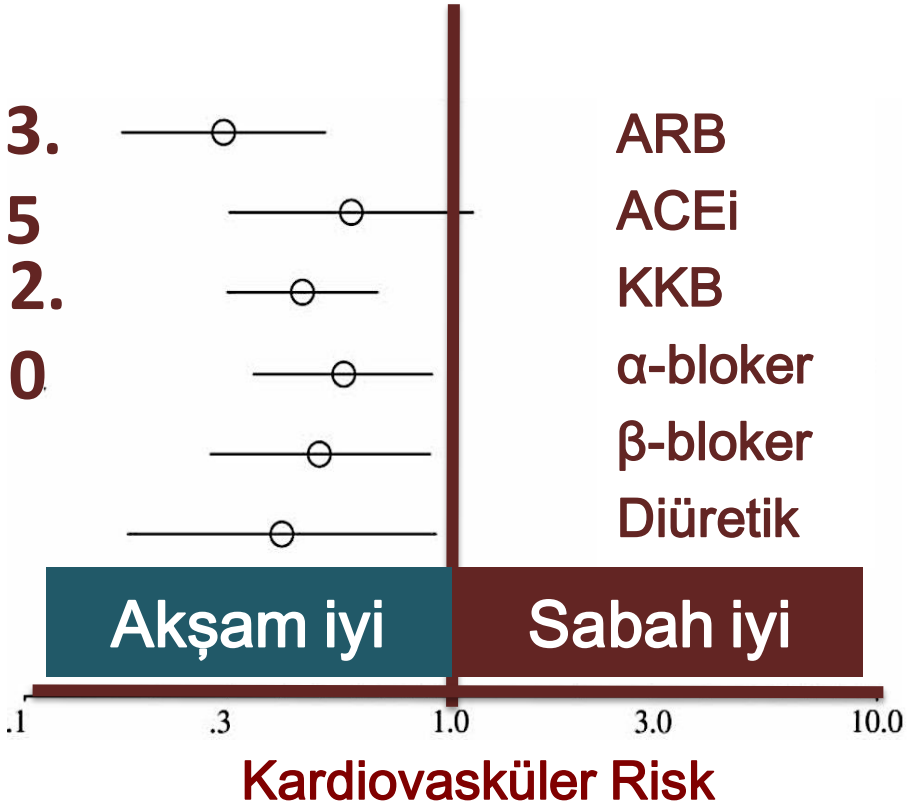
Rezidüel kardiovasküler fisk

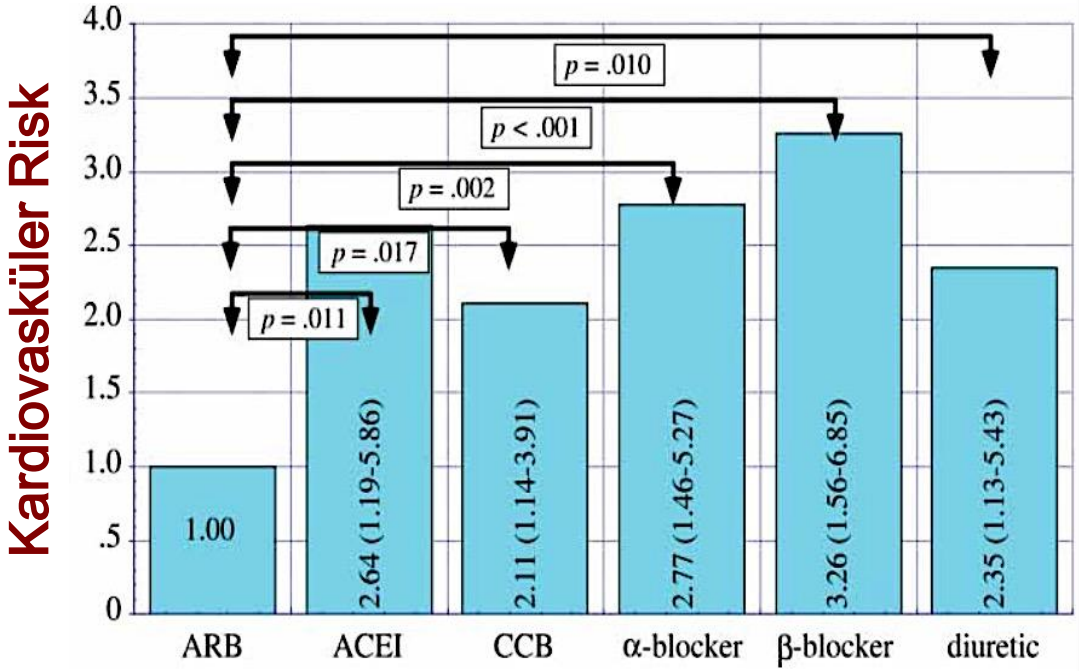


2156 HT'lu; 734 NT birey; 5.6 yıl takip

Chronobiol Int 2013; 30: 315–327

Akşam dozu: antihipertansif ilaç grupları





2156 HT'lu; 734 NT birey; 5.6 yıl takip

Chronobiol Int 2013; 30: 315–327

Sabah / akşam ilaç uygulaması: Yan etkiler

- Kalsiyum kanal blokerleri akşam verildiğinde daha az ödem gelişimi

Lancet 1997;350:757–64
Ad Drug Deliv Rev 2007;59:904–22
Am J Hypertens 2008;21:948–54

- Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri akşam verildiğinde daha az kuru öksürük

N Engl J Med 2000;342:145-53
Hypertension 2001;38:e28-e32

Sonuç

- Tanı ve tedavi planlamasında toplam HT yükünü ve gece KB değerlerini de dikkate almalıyız
- Kan basıncındaki gece düşmeyi korumalı, bozuksa düzeltmeliyiz
- Şaşmaz bir şekilde antihipertansif ilaçları sabah vermekten vazgeçmeliyiz
- Antihipertansif ilaçlar akşam uygulamayı tercih etmeliyiz (Glokom, ileri iskemik vasküler hastalık !)

Meriç Köprüsü (1842-1847), Edirne.