

Farmakolojik tedavi: İlaç Seçimi Stratejileri

Prof. Dr. Kayser Çağlar

A consensus means that everyone agrees to say collectively what no one believes individually.

Abba Eban

GilesD, J of Hypertension 2014

Calcium-Channel Blocker, Antibiotic Combo Linked With Renal Effects

Medscape Medical News

- Kalsiyum kanal blokerleri cytochrome P450 3A4 enzimi tarafından metabolize edilir.
- Klaritromisin ve eritromisin bu enzim sistemini inhibe ederek KKB konsantrasyonunu %500 e kadar artırabilirler.
- KKB ve makrolidlerin birlikte kullanımı hipotansiyon riskini artırır. *Am J Health Syst Pharm, 2012*

Retrospektif bir çalışmada 2003-2012 yılları arasında kalsiyum kanal blokeri kullanırken Klaritromisin (n=96 226) veya Azitromisin (n= 94 083) tedavisine başlanan yaşlı hastalar incelemeye alınıyor.

Klaritromisin kullananlarda hipotansiyona bağlı hospitalizasyon (OR: 1.60) ve tüm nedenlere bağlı mortalitede (OR:1.74) artış saptanıyor

- Subgrup incelemelerde en büyük risk Nifedipin kullananlarda.
- ABH riski klaritromisin grubunda 2 kat fazla

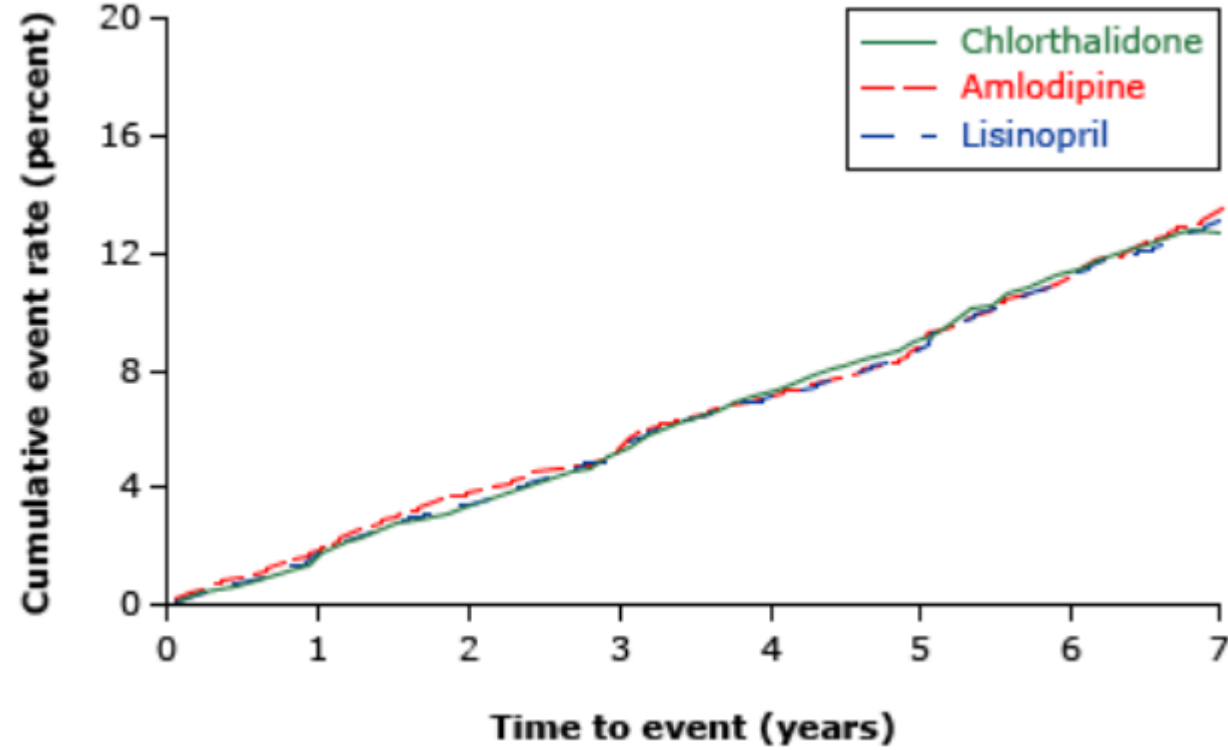
Hipertansiyonu olan hastalarda kardiyovasküler riski azaltmada temel belirleyici, kullanılan antihipertansif ilacın seçiminden çok kan basıncındaki azalmanın derecesidir

ESH/ESC 2007/2013 guidelines
BMJ 2009;338:b1665
Lancet 2003;362:1527–1535.

Çeşitli randomize çalışmalarda benzer kan basıncı kontrol düzeylerinde bir çok antihipertansif ajanın aynı derecede kardiyovasküler koruma sağladığı belirtilmiştir.

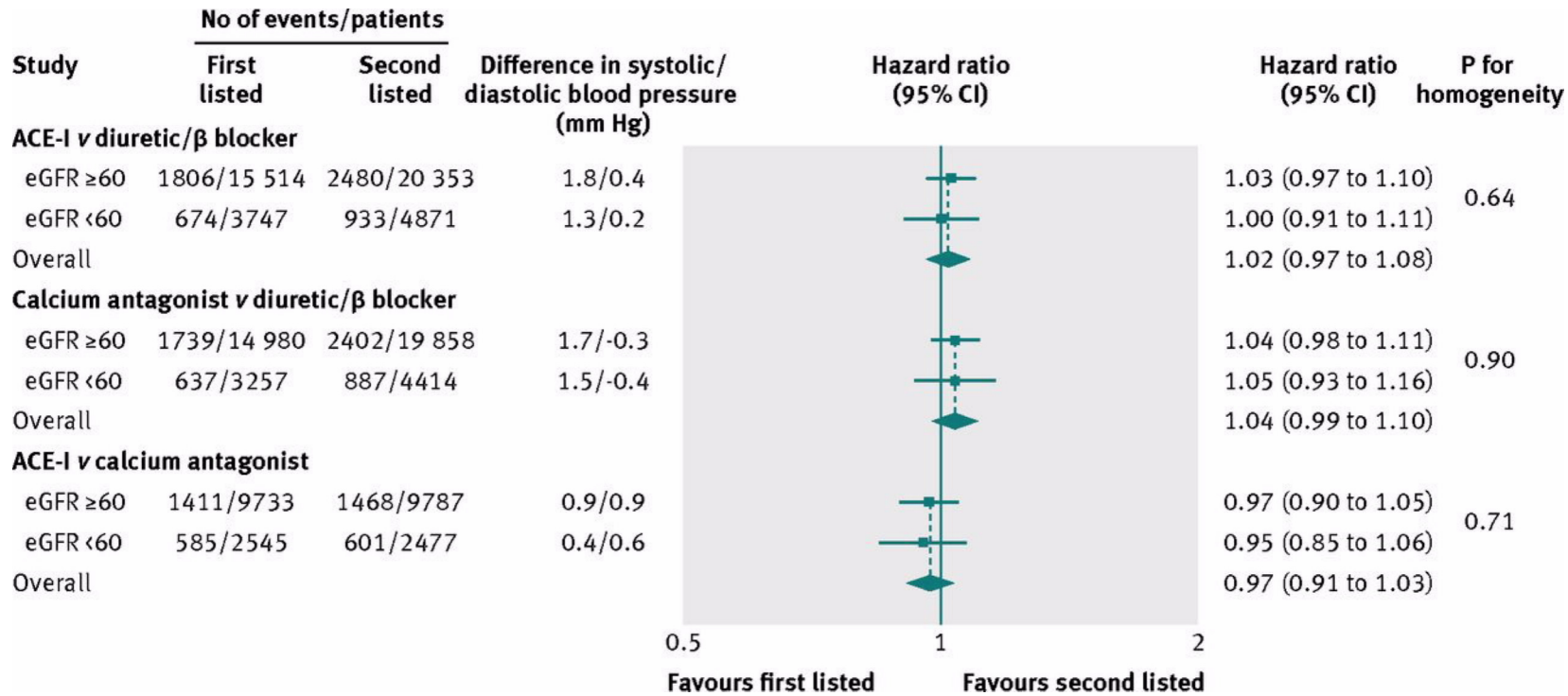
- CAPPP, STOP-Hypertension-2, NORDIL, UKPDS, INSIGHT çalışmaları
- UptoDate 2014

Monoterapide antihipertansif ilaç seçiminin fatal KAH ve nonfatal MI üzerine etkisi

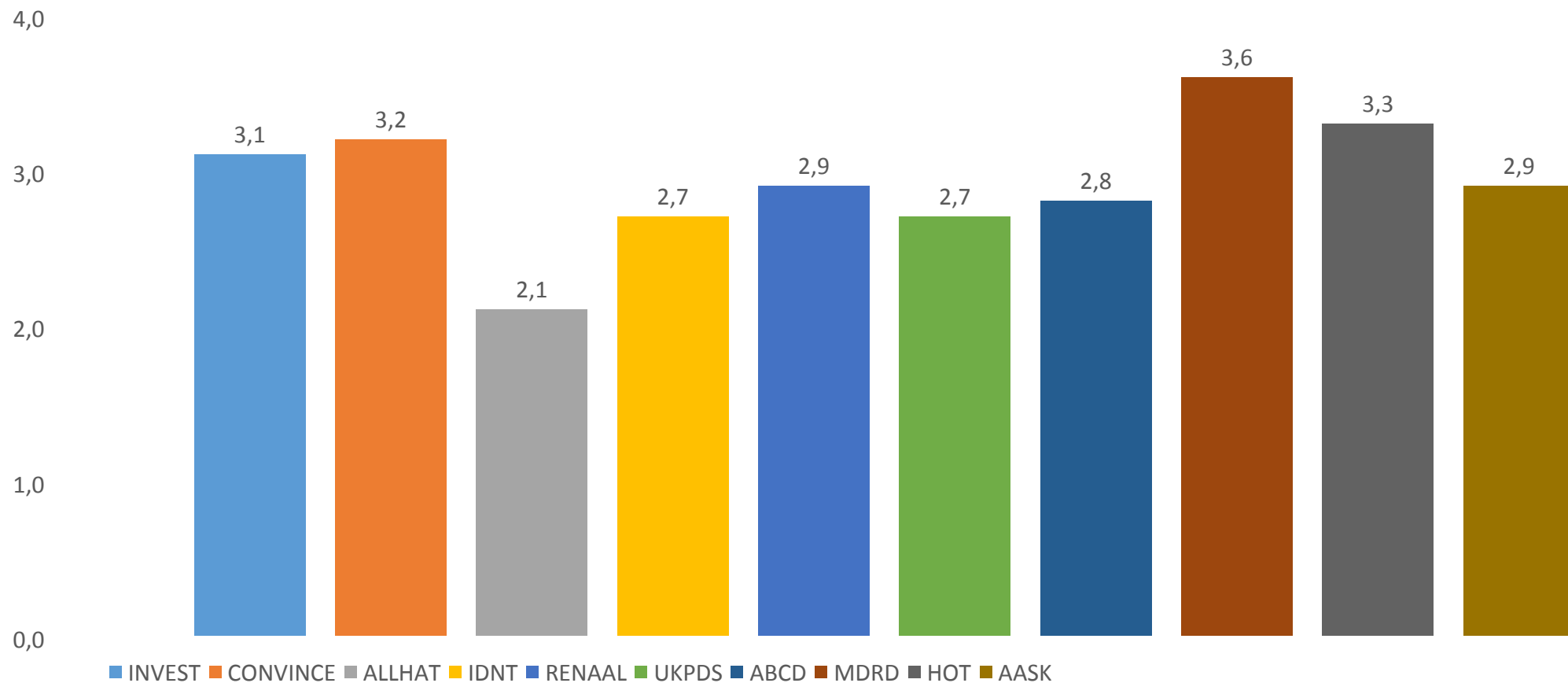


ALLHAT Çalışması, JAMA 2002; 288:2981.

Antihipertansif ilaç gruplarının böbrek fonksiyonlarına göre majör kardiyovasküler olay gelişme riskine etkileri



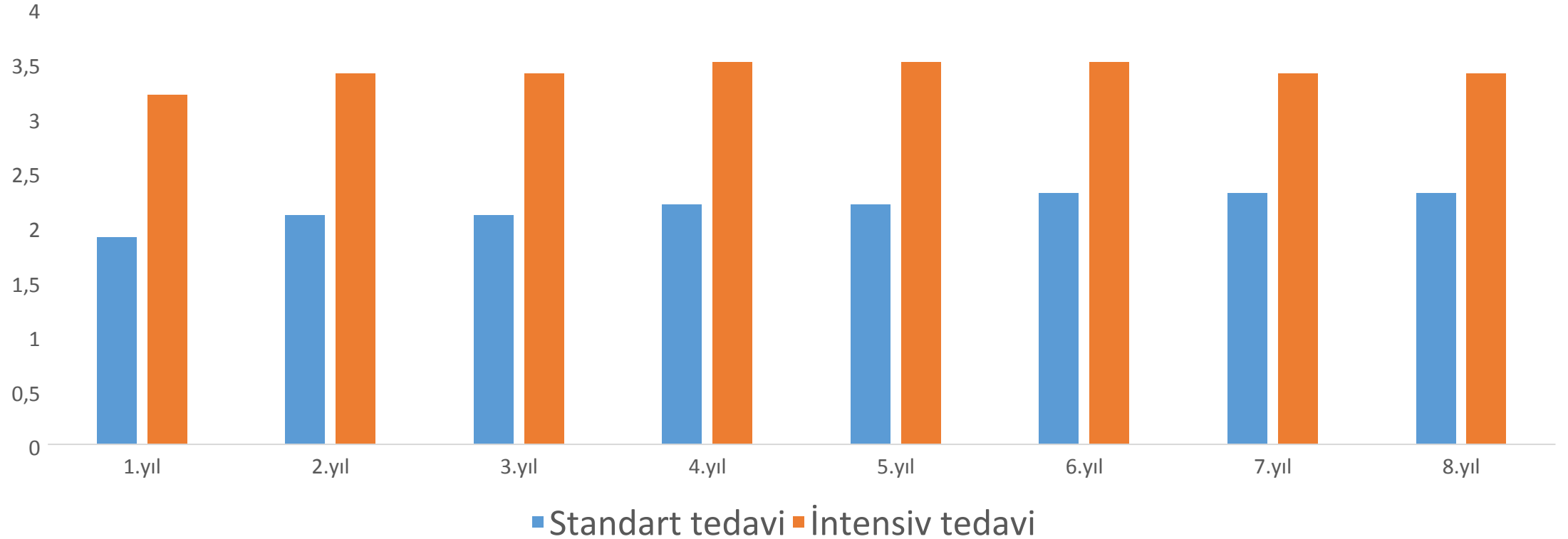
Hedef kan basıncına erişmek için gerekli ortalama antihipertansif sayısı



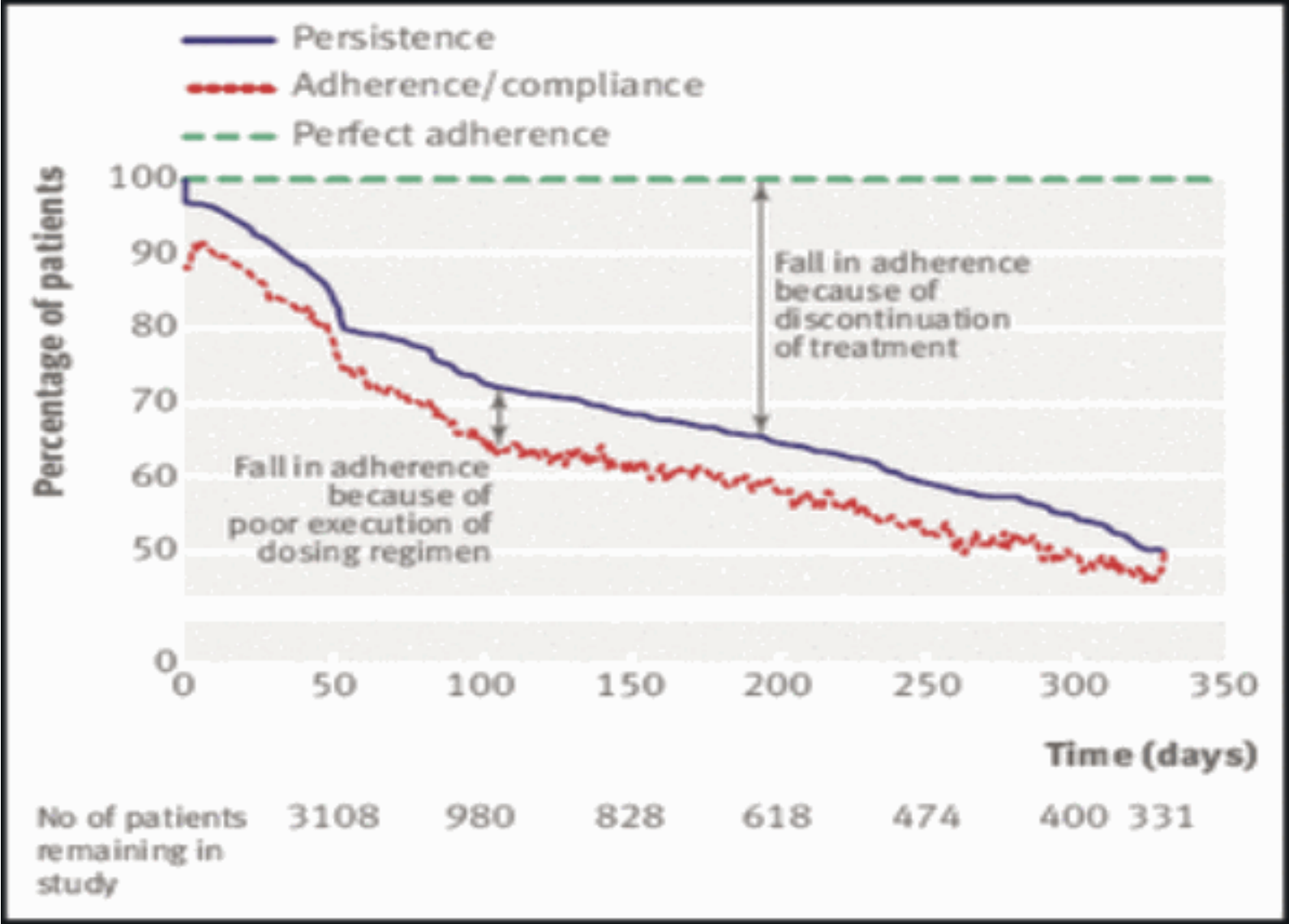
Bakris GL, Am J Kidney Dis 2000; 36: 646-61

Hedef kan basıncı düzeyi düştükçe ilaç sayısı artmaktadır

ACCORD çalışmasında uygulanan ortalama ilaç sayısı

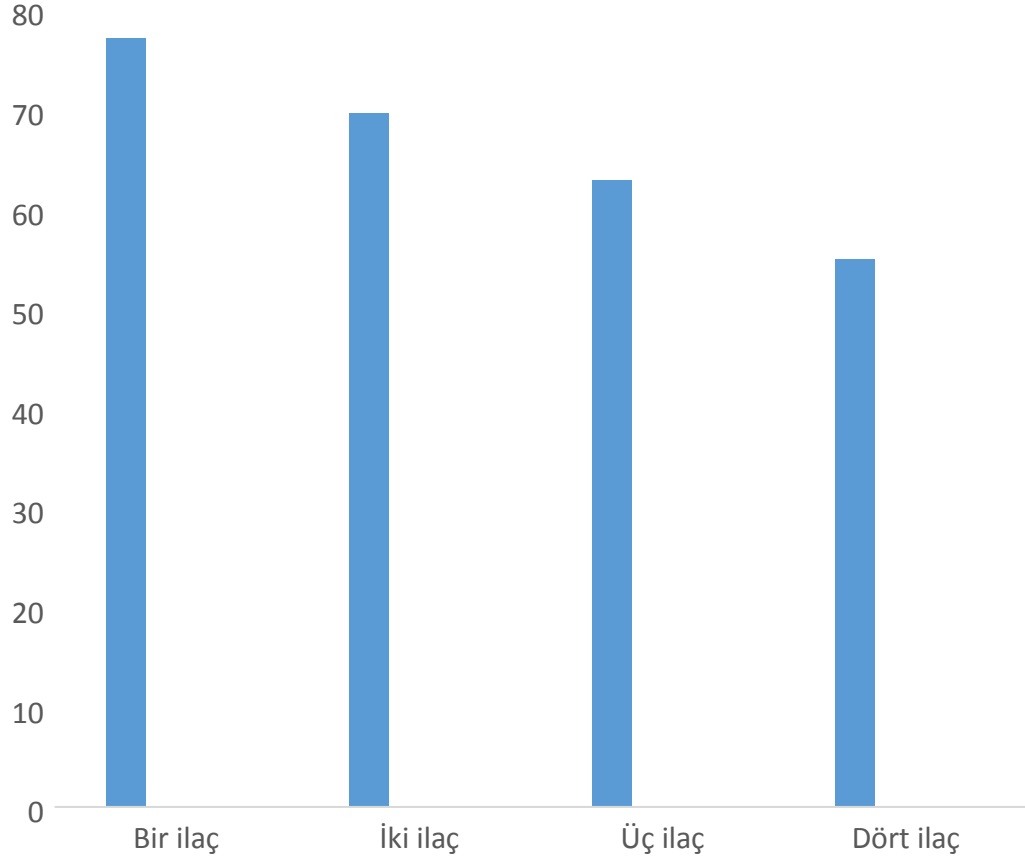


ASH Position Paper: Adherence and Persistence With Taking Medication to Control High Blood Pressure

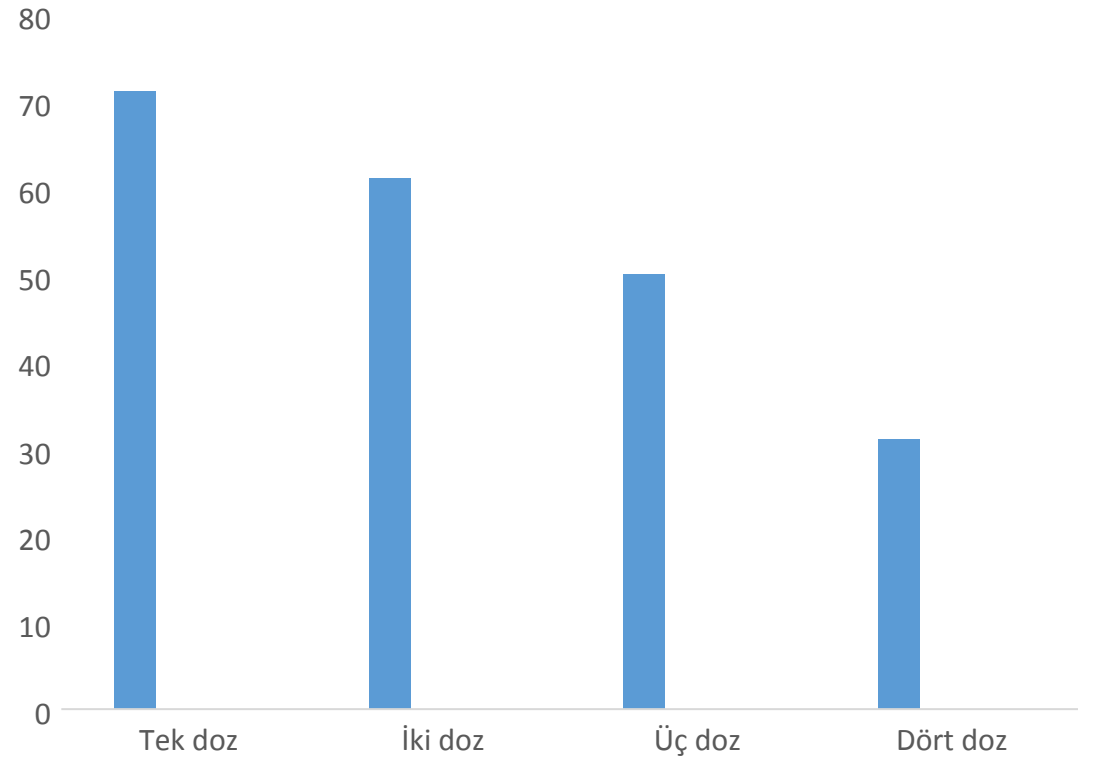


Tedaviye uyum ile ilaç sayısı ve dozu arasındaki ilişki

Tedaviye uyum ilaç sayısı ile ilişkilidir



Tedaviye uyum doz sayısı ile ilişkilidir



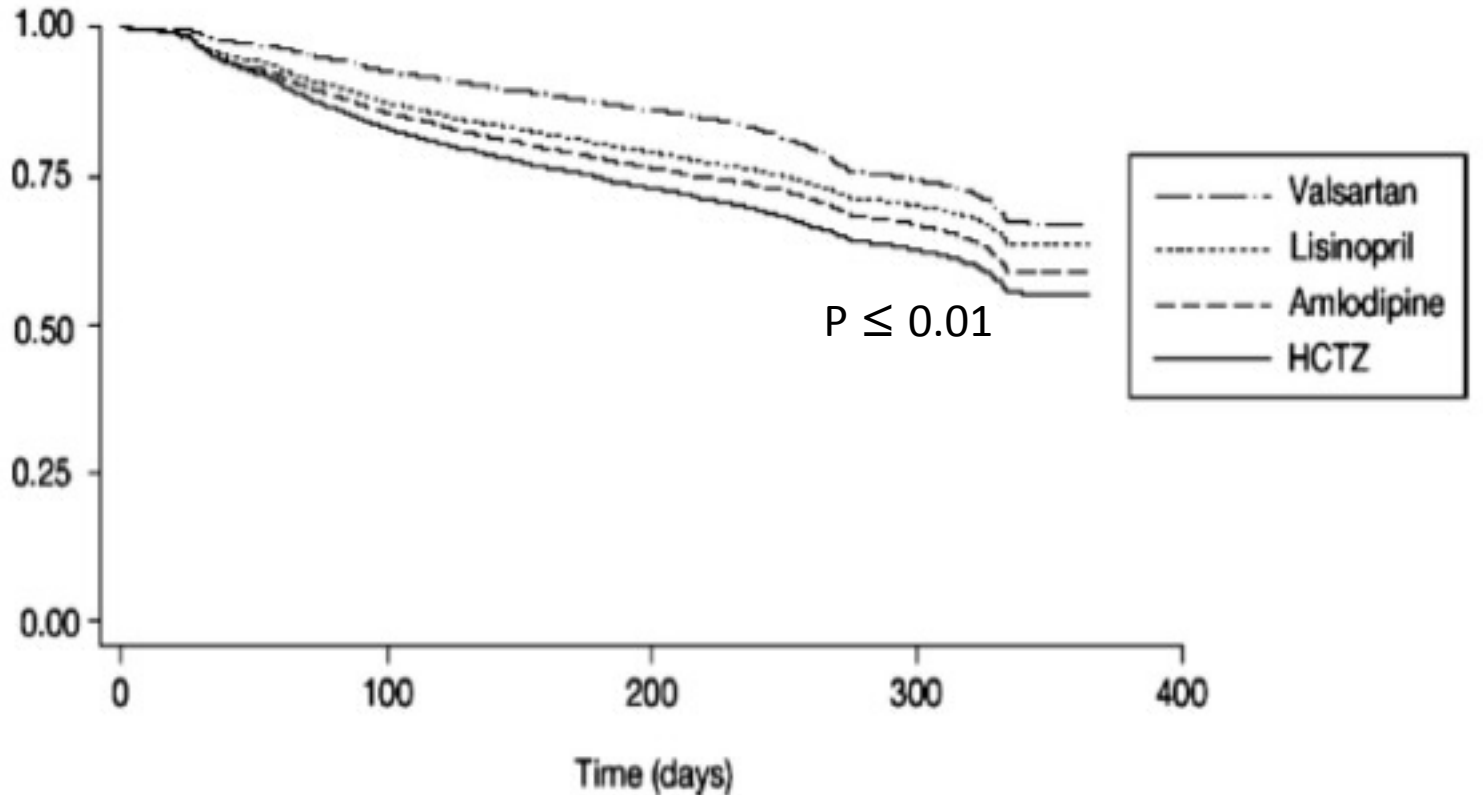
GradmanAH, JASH 2010

Fung V, Clin Ther 2007,

Tedaviye uyum kullanılan ilaç grubu ile de ilişkilidir

Persistence, Adherence, and Risk of Discontinuation Associated with Commonly Prescribed Antihypertensive Drug Monotherapies

- Retrospektif longitudinal analiz
- 2001-2002 yıllarında ilk kez antihipertansif tedavi kullanan 60 685 hasta kaydı inceleniyor
- 1 yıl tedaviye uyum değerlendiriliyor
- Hastalar ortalama olarak 1 yıl içinde toplam 2 ay tedavi kullanmıyorlar.
- Tedaviye uyum ve ilacı kullanma süresi en iyi ARB kullananlarda
- Tedaviyi uzun süre sürdürebilme $ARB > ACEi \geq KKB > HCTZ$



High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis

Heart 2014;**0**:1–7. doi:10.1136/heartjnl-2013-305063

Table 4 Association between blood pressures and non-adherence to antihypertensive treatment among hypertensive patients

Blood pressure	Adherent	Any non-adherent	Complete non-adherent	Beta (SE)*	p Value*	Beta (SE)†	p Value†
Clinic SBP‡	161±24.0	170±24.7	177±28.5	–9 (3.7)	0.0209	–18 (5.4)	0.0010
Clinic DBP‡	90±14.4	100±19.1	107±18.3	–9 (2.4)	0.0003	–16 (3.5)	1.0×10 ^{–5}
24 h daytime SBP§	152±19.8	159±21.1	165±17.3	–6 (4.2)	0.1814	–14 (5.5)	0.0146
24 h daytime DBP§	86±13.1	94±13.0	100±9.8	–6 (2.6)	0.0286	–11 (3.2)	0.0006

High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis

Table 3 Non-adherence to antihypertensive treatment among hypertensive patients

Measure of non-adherence	All	Group A	Group B	Group C
N	208	125	66	17
Average number of screened medications	3 (2-4)	3 (1-4)	4 (3-5)	3 (2-5)
Average number of medications detected	2 (1-3)	2 (1-3)	3 (1-4)	2 (1-3)
Complete non-adherence	21 (10.1)	11 (8.8)	6 (9.1)	4 (23.5)
Partial non-adherence	31 (14.9)	12 (9.6)	19 (28.8)	–
Any non-adherence	52 (25.0)	23 (18.4)	25 (37.9)	4 (23.5)

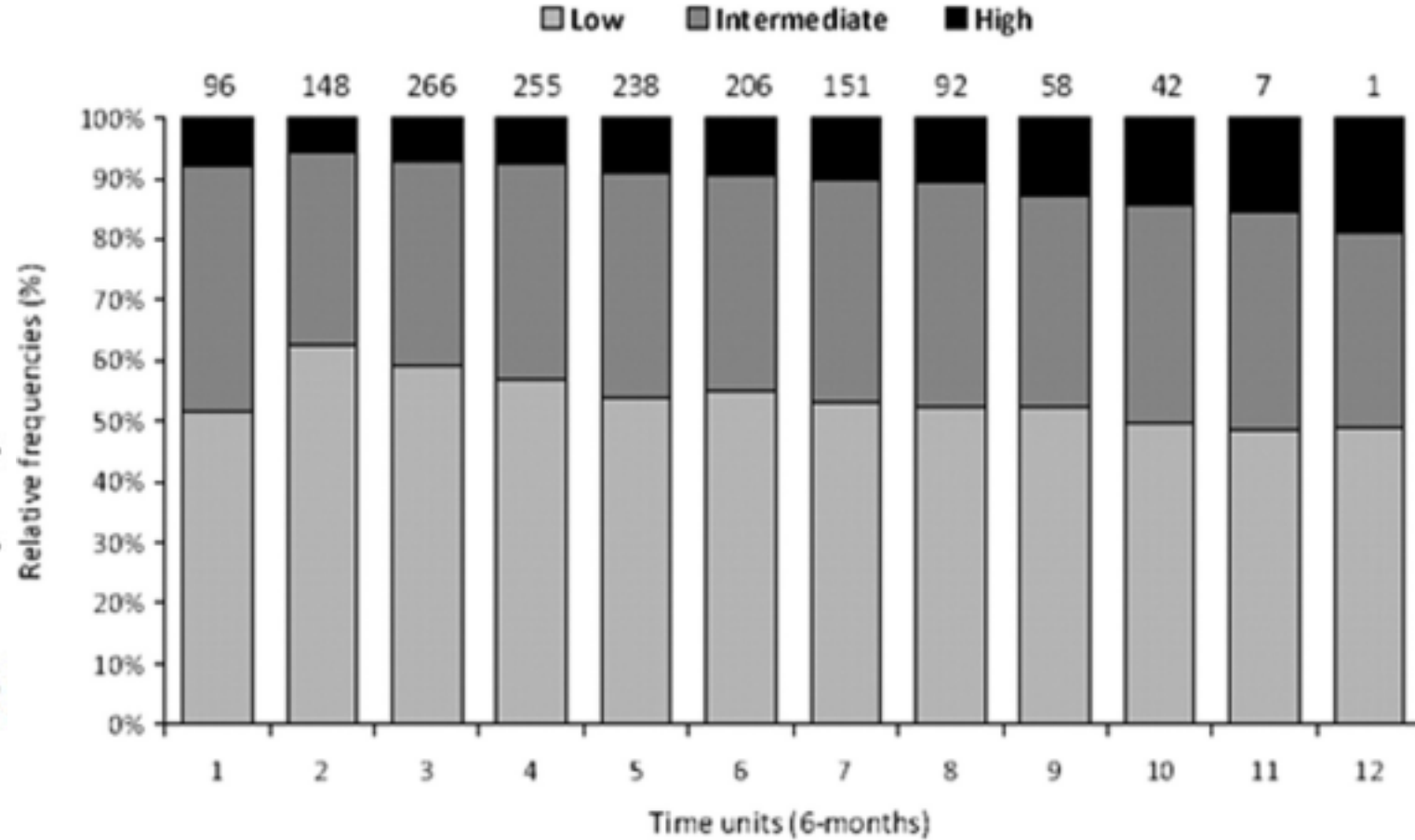
Data are counts and percentages or medians and 25%-75% IQR (in brackets).

Tedaviye uyum kardiyovasküler olay gelişimini etkilemektedir

Relative frequencies (percent) of patient adherence to AHT at baseline (ie, 6 months after index diagnosis) and during follow-up.

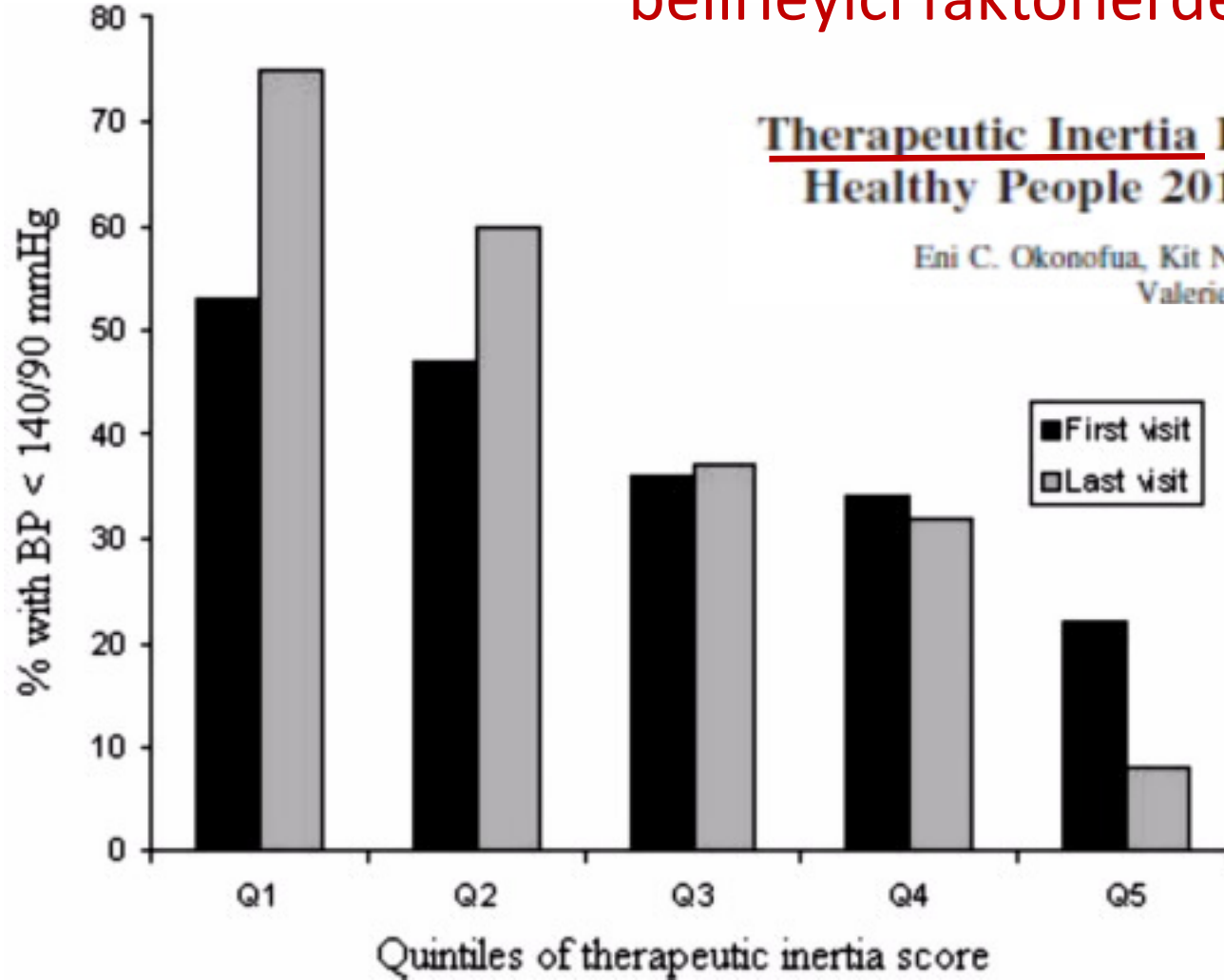
- 18 806 hasta
- Tedaviye yüksek oranda bağlı olan hasta oranı başlangıçta %8.1, 1. yılın sonunda %18.8

Adherence Within 6 mo After Diagnosis	HR* (95% CI)	P
Model 1†		
Low (PDC <40%)	1.00	<0.001§
Intermediate (PDC, 40% to 79%)	0.87 (0.73–1.03)	0.117
High (PDC ≥80%)	0.50 (0.35–0.69)	<0.001



* The number of patients censored within each time-unit is reported above the bars.

Hekimin çabası ve hedef kan basıncına ulaşılmasına verdiği önem belirleyici faktörlerdendir



- Yılda en az 4 kez kontrol edilen ve kan basıncı yüksek olan 7253 hasta.
- Kontrolsüz HT da vizitlerin %13.1 inde tedavi dozu artırılıyor.

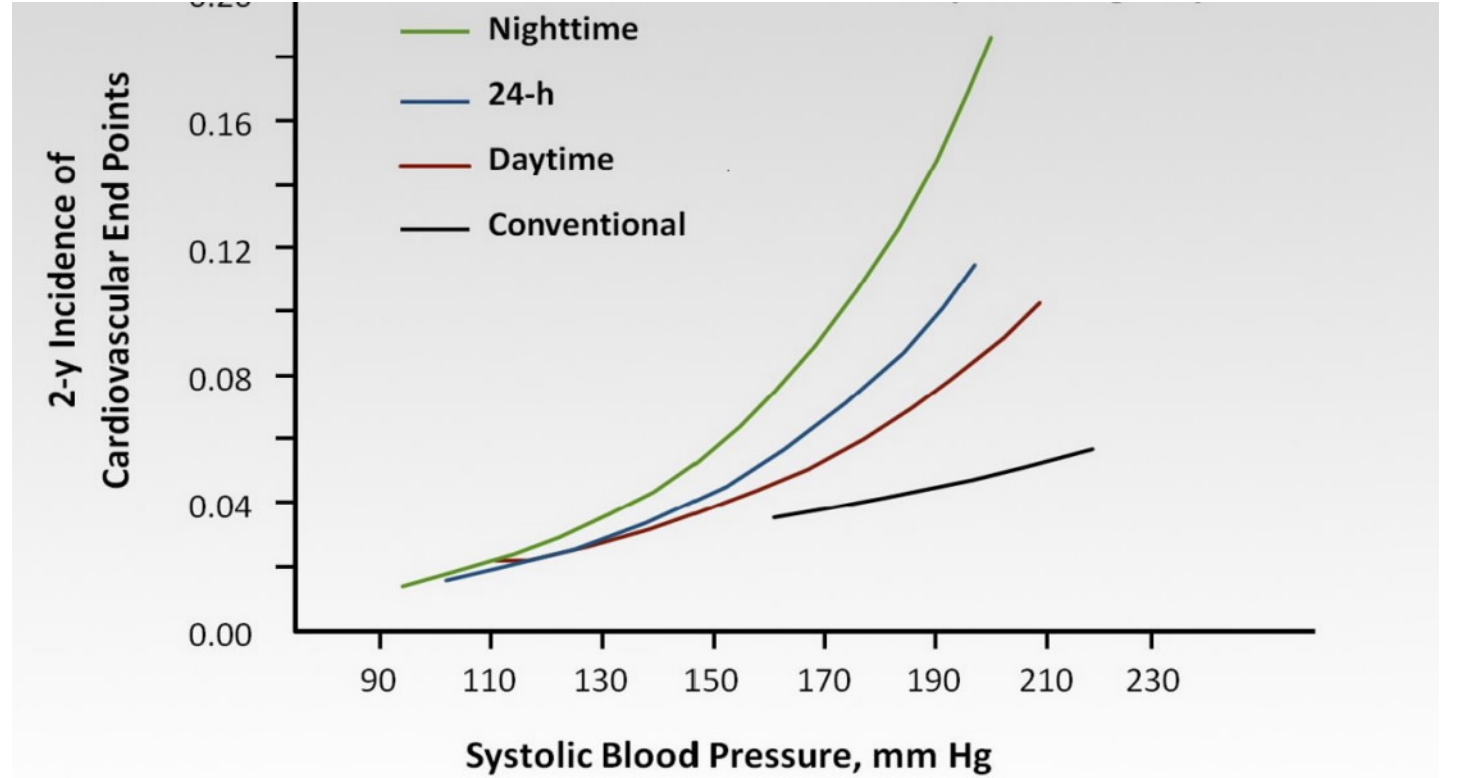
Effects of TI score on blood pressure control rates are depicted.

En önemli stratejilerin başında
hastanın tedaviye uyumunu
sağlamak gelmelidir

Antihipertansif ilaçların verilme
zamanı önemli midir?

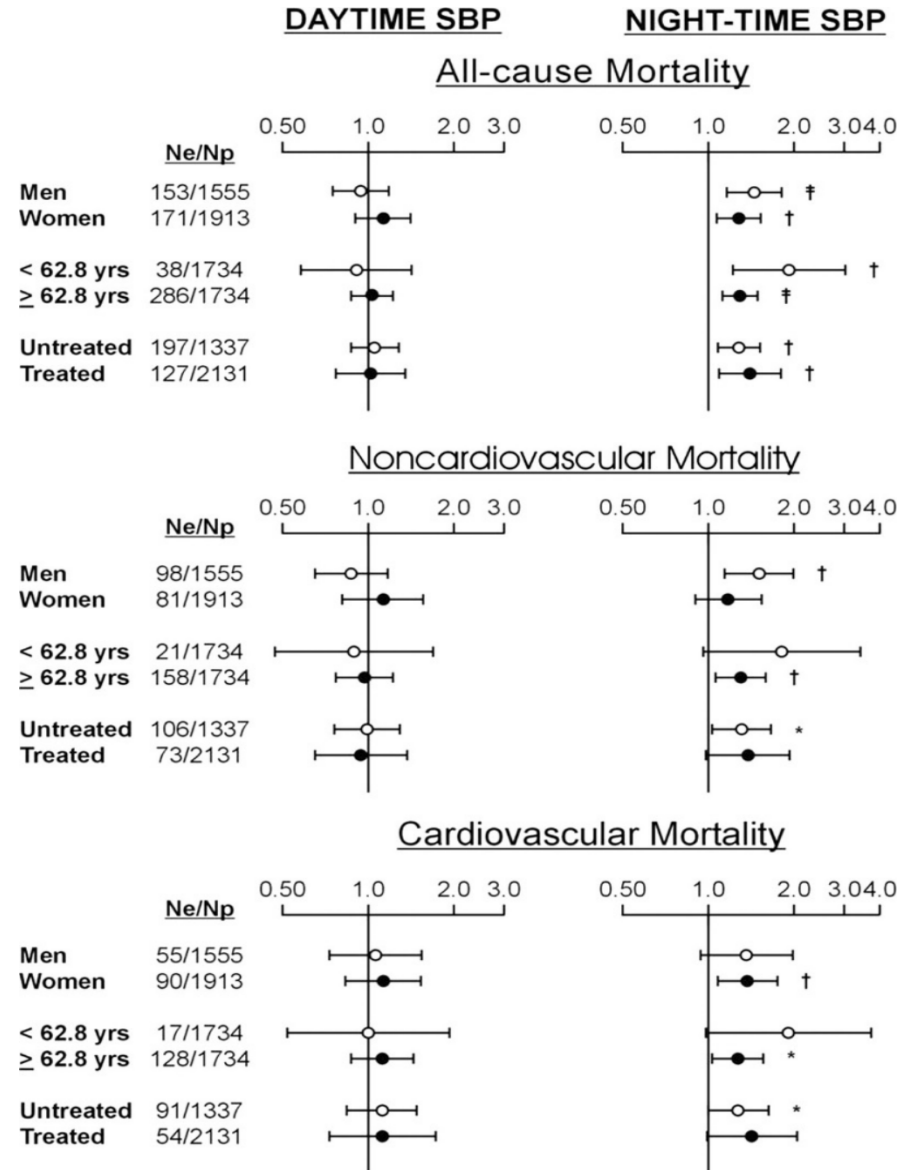
24 saatlik, konvansiyonel, gece ve gündüz ölçülen sistolik kan basınçlarının kardiyovasküler olaylarla ilişkisi. Syst-Eur çalışması

Çift kör plasebo kontrollü çalışma
60 yaşın üzerindeki 808 hasta
Gece/gündüz kan basıncı oranındaki %10 artış kardiyovasküler riski %41 artırıyor.
ABP ölçümü ile;
24 saatlik kan basıncının > 142 mmHg
Gündüz SB > 145 mmHg
Gece SB > 132 mmHg olması
Konvansiyonel SB ölçümüne göre kardiyovasküler riskin daha önemli habercisi



Gündüz ve gecelik sistolik kan basınçlarının yaş, cinsiyet ve tedavi durumuna göre mortalite üzerine etkileri

- 4 prospektif çalışma, 3468 hasta
- Ortalama yaş 60.8
- %8.4 DM
- Ortalama izlem 6.57 yıl
- * Gece sistolik kan basıncı yüksekliği fatal ve nonfatal KKH, stroke ve mortalite yönünden gündüz sistolik kan basıncına göre daha iyi bir prediktör

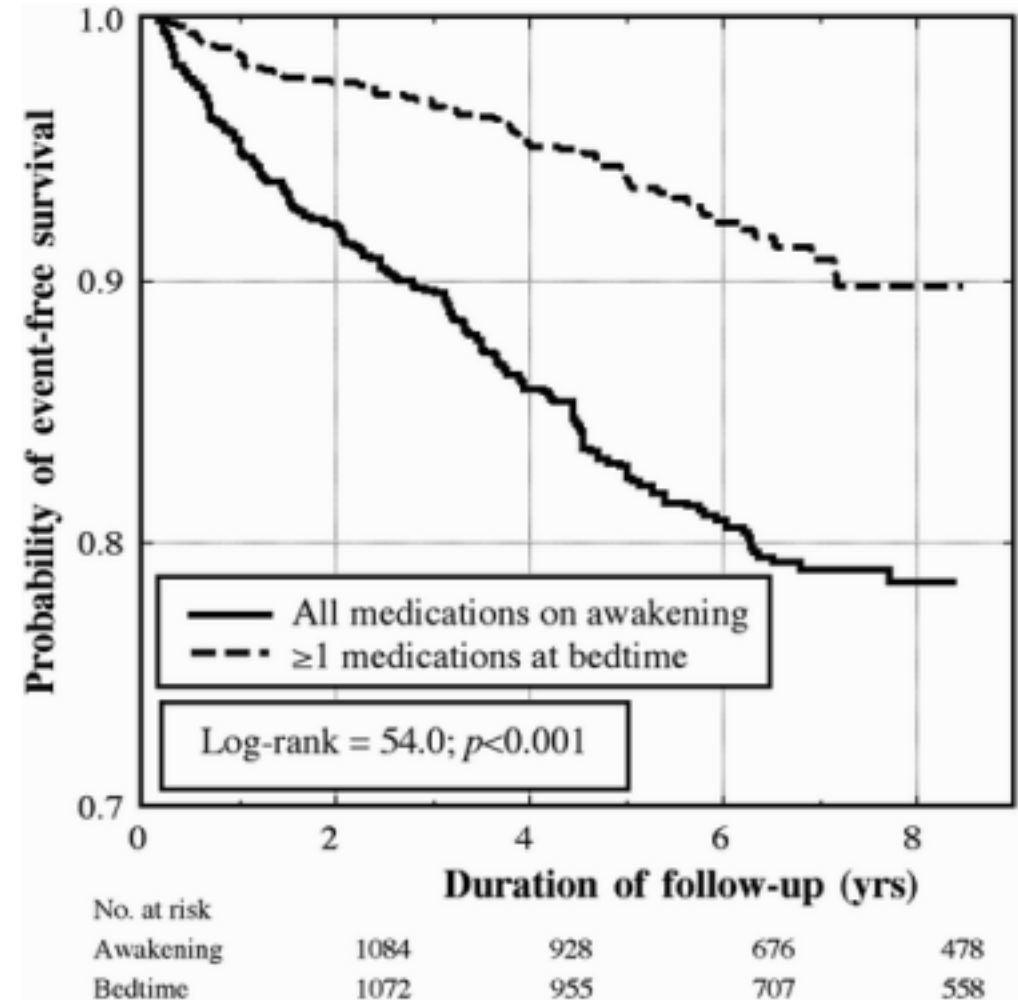


INFLUENCE OF CIRCADIAN TIME OF HYPERTENSION TREATMENT ON CARDIOVASCULAR RISK: RESULTS OF THE MAPEC STUDY

Chronobiology International, 27(8): 1629–1651, (2010)

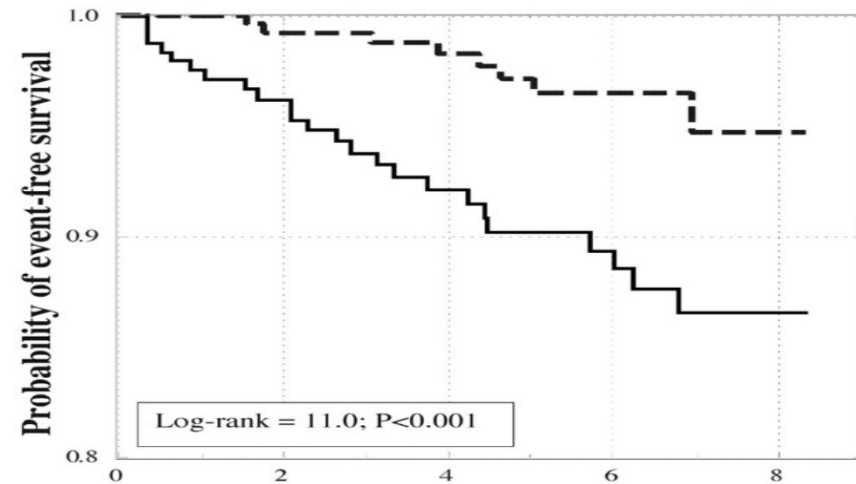
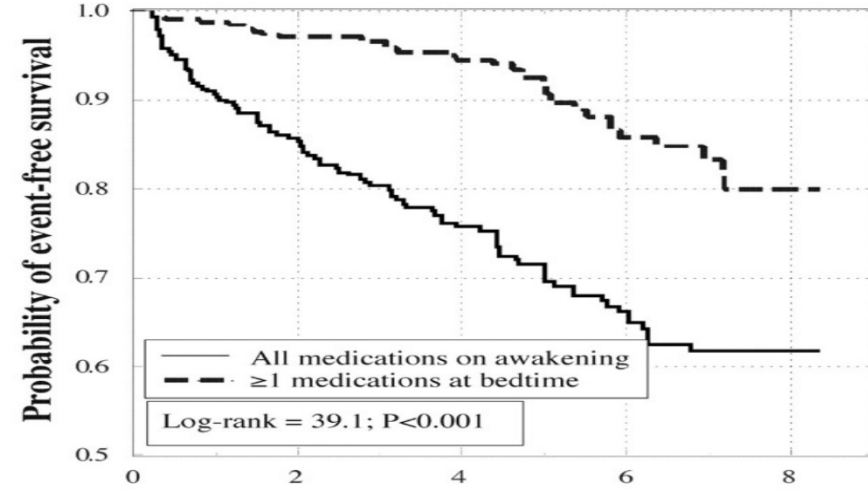
Ramón C. Hermida, Diana E. Ayala, Artemio Mojón, and José R. Fernández

- Prospektif çalışma
- 18 yaşın üstündeki ABPM ile izlenen hastalar
- Tedaviye henüz başlamamış veya tedaviye dirençli olgular
- n = 2156
 - a-1084 hastada tüm ilaçlar sabah
 - b-1072 hastada ≥ 1 ilaç akşam
- Ortalama izlem süresi 5.6 yıl
- Primer sonlanım noktası kardiyovasküler mortalite ve morbidite.



Bedtime Dosing of Antihypertensive Medications Reduces Cardiovascular Risk in CKD

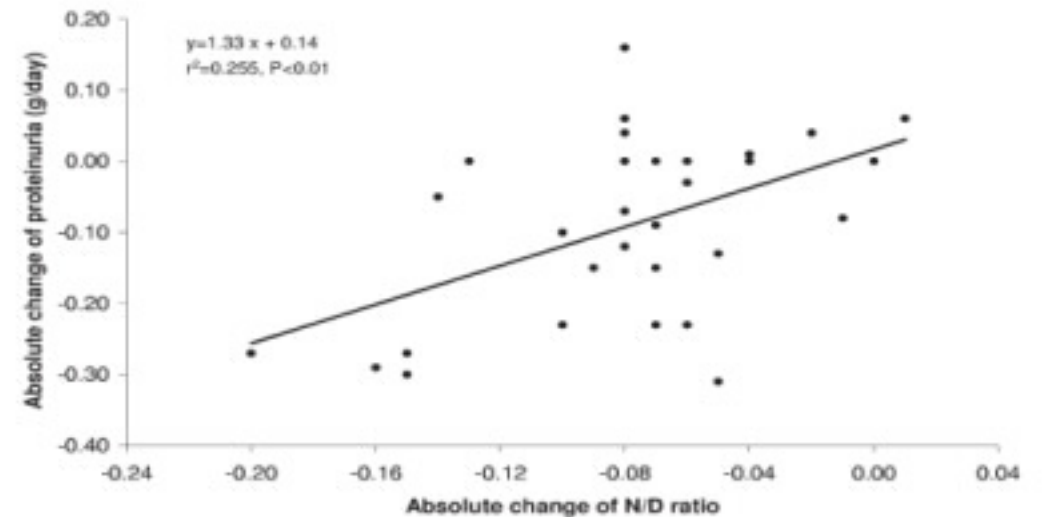
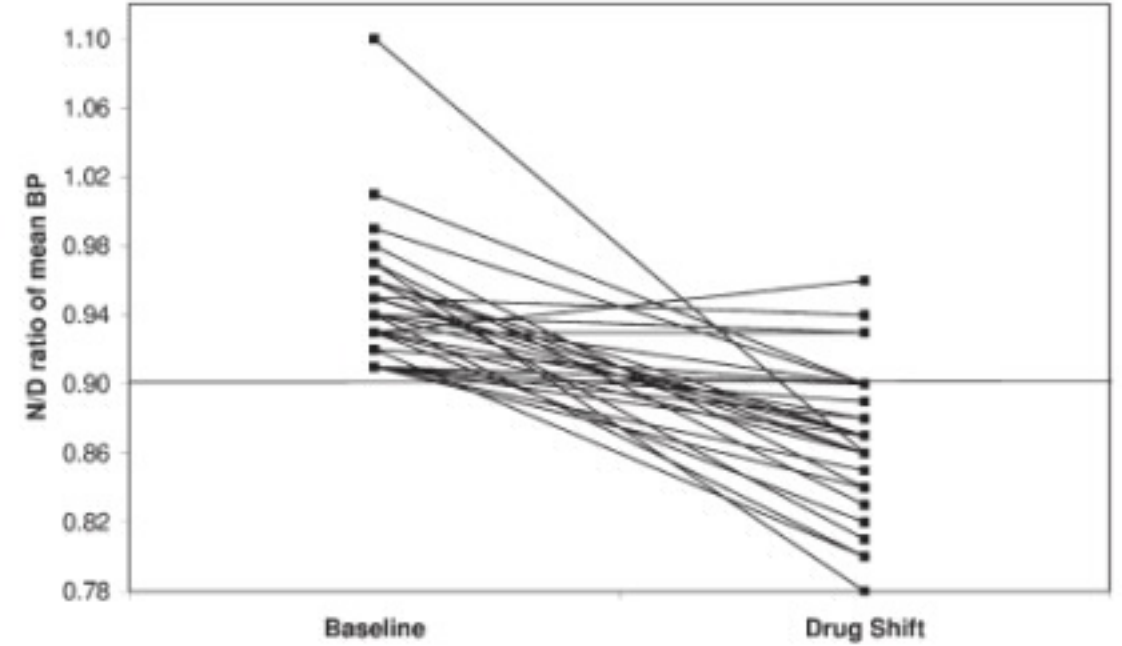
- 2000-2007 yılları arasında KBH tanısı olan 661 hasta çalışmaya alınmış
- Hastalar tüm ilaçları gündüz alanlar ve en az 1 ilacı akşam alanlar olarak randomize edilmiş
- Ortalama izlem süresi 5.4 yıl
- Akşam ilaç kullananlarda kan basıncı kontrolü daha iyi bulunmuş.
- Kardiyovasküler olay geçirenlerin %83.5 i non-dipper



No. at risk	0	2	4	6	8
Awakening	332	264	180	118	
Bedtime	329	290	215	131	

Changing the Timing of Antihypertensive Therapy to Reduce Nocturnal Blood Pressure in CKD: An 8-Week Uncontrolled Trial

- Prospektif pilot çalışma
- GFR < 90 ml/dk olan ve N/D oranı > 0.9 olan hastalar çalışmaya alınıyor.
- Ortalama antihipertansif sayısı 2.4
- Antihipertansiflerin bir tanesi akşama kaydırılıyor
- 8 hafta sonra değerlendirme



Antihipertansif doz stratejileri nasıl olmalı?
Kombinasyon tedavilerinin önemi.
İlaç kombinasyonları nasıl seçilmeli?

İlaç ve/veya ilaç kombinasyonları nasıl seçilmeli?

- Hastanın kardiyovasküler risk profili ve kullanılacak ajanın KV risk üzerine etkisi
- Birlikte bulunan başka hastalıkların varlığı
- Hedef organ hasarı varlığı
- Daha önce kullanılan ilaçların etkileri ve tolerabilitesi
- İlacın etki süresi

Antihipertansif tedaviye başlanırken hangi ajanlar kullanılabilir

- Tiazid Diüretikleri
- Kalsiyum Kanal Blokerleri (KKB)
- Angiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACEi)
- Angiotensin Reseptör Blokerleri (ARB)
- Beta Blokerler?

Hedef kan basıncı;

60 yaş ve üzeri olanlarda < 150/90 mmHg, diğer tüm hastalarda < 140/90 mmHg (JNC8)

Diyabetlilerde optimal diyastolik basınç 80-85 mmHg (ESH/ESC, 2013)

Proteinürisi olan Kronik Böbrek Hastalarında \leq 130/80 mmHg (KDIGO 2012)

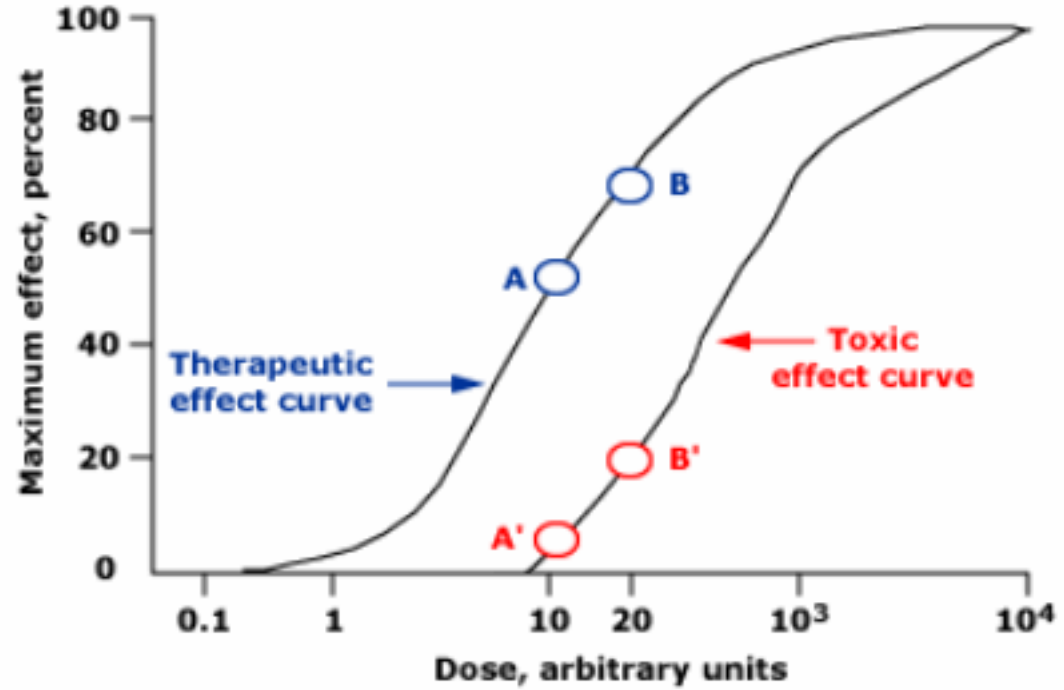
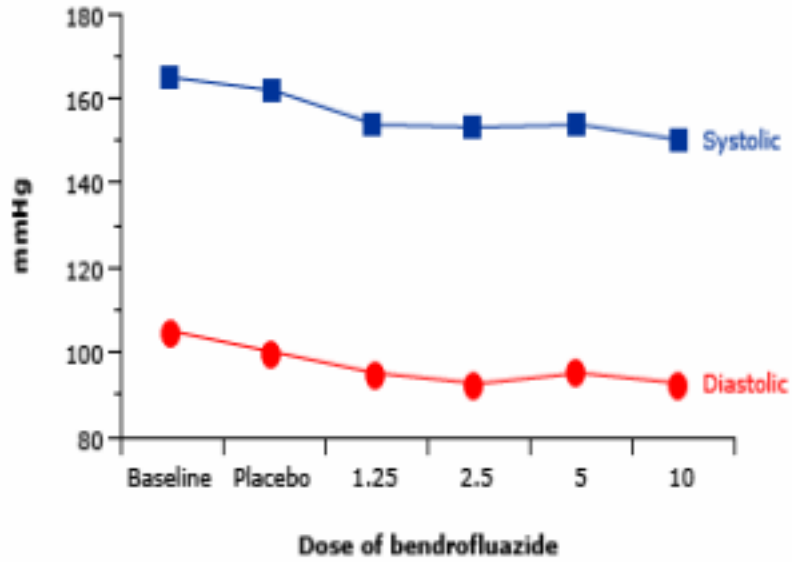
Antihipertansif ilaç dozu nasıl ayarlanmalı? JNC8

- A- Bir ilaçla başlanarak maksimum doza eriş ve sonra gerekirse ikinci ilacı ekle (*ardışık monoterapi*)
- B- Bir ilaçla başla, başlangıç ilacı maksimum doza çıkmadan ikinci ilacı ekle
- C- Aynı anda iki ilaca başla,
 - * Sabit doz kombinasyonu şeklinde tek hap
 - * Ayrı ayrı iki ilaç şeklinde

Monoterapi

- Antihipertansif ajanlar tek başlarına uygulandıklarında %30-50 hastada iyi sonuç verirler.
- İlaç sınıfına göre alınan yanıtta hastalar arasında farklılıklar vardır. Bir ilaca yanıt alınamaması bir başka gruptan ilaca yanıt alınamayacağı anlamına gelmez.
 - *The Lancet vol 353 Jun 12, 1999*
- Genellikle doz ile yan etki arasında yakın ilişki vardır. Doz artırıldığında yan etki oranı artarken kan basıncındaki düşüş daha az olur.
- Maksimum dozun altındaki kombinasyonlarda toksisite daha az etkinlik ise daha fazla olabilir.

Antihipertansiflerde terapötik etki ve toksisite arasındaki doz ilişkisi

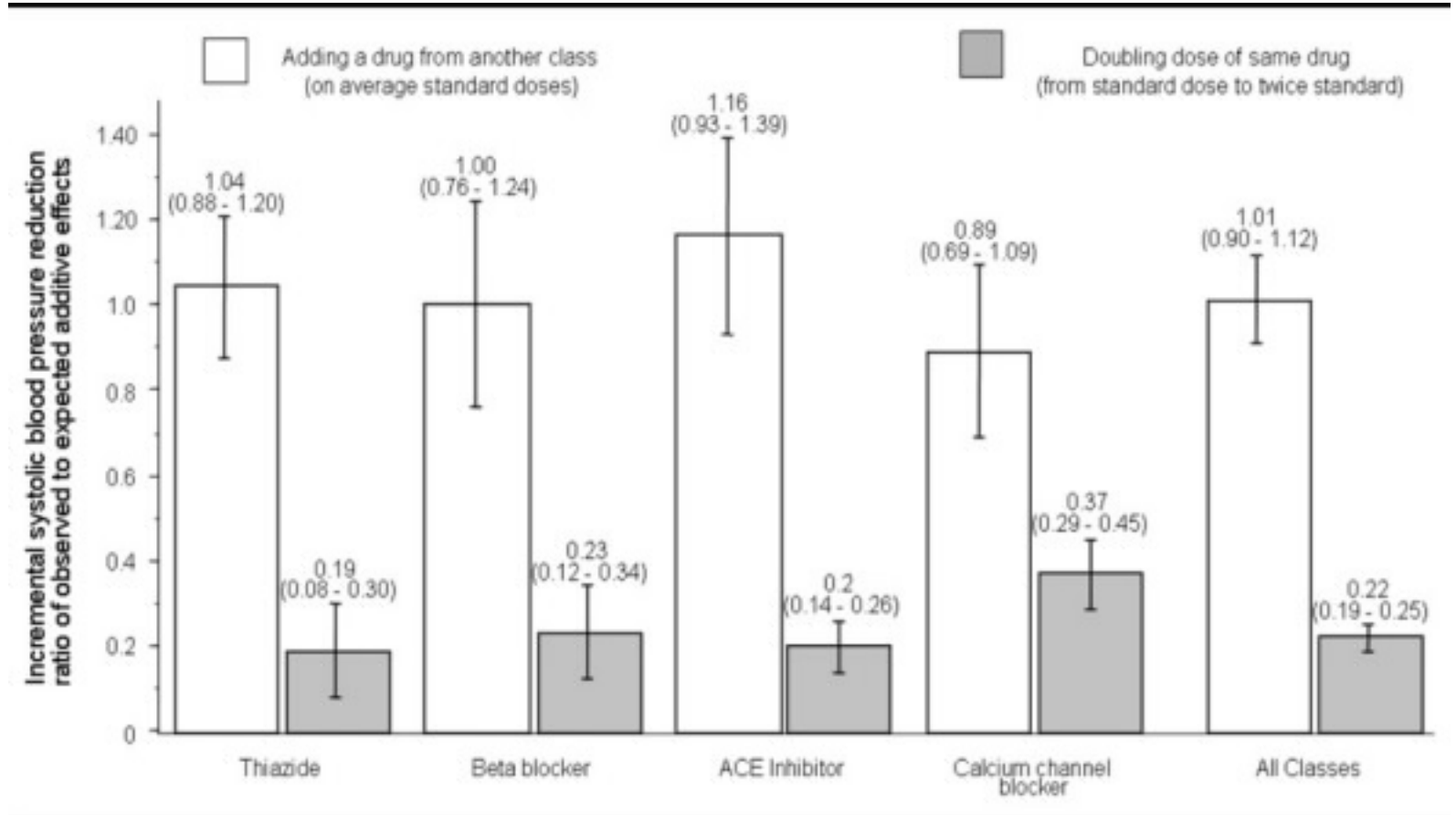


Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials

David S. Wald, MD, Malcolm Law, FRCP, Joan K. Morris, PhD, Jonathan P. Bestwick, MSc, Nicholas J. Wald, FRS
Wolfson Institute of Preventive Medicine at Barts and The London Queen Mary's School of Medicine and Dentistry, Charterhouse Square, London, United Kingdom.

Randomize kontrollü çalışmaları inceleyen bir meta-analiz
Tiazid, ACEi, KKB ve BB lerin kullanıldığı 42 çalışma inceleniyor

Kombinasyon tedavisi tek ilaç dozunun iki kat artırılmasına göre 5 kat daha etkili bulunmuş



Hipertansiyonda kombinasyon tedavisi

Eğer;

- *SKB > 160 mmHg ve/veya DKB > 100 mmHg ise;*
veya
- *Kan basıncı hedef kan basıncının*
 - *sistolik > 20 mmHg ve/veya*
 - *diyastolik > 10 mmHg üzerindeyse*
tedaviye 2 ajanla başlanabilir

(ESH/ESC, ASH/ISH, JNC-8)

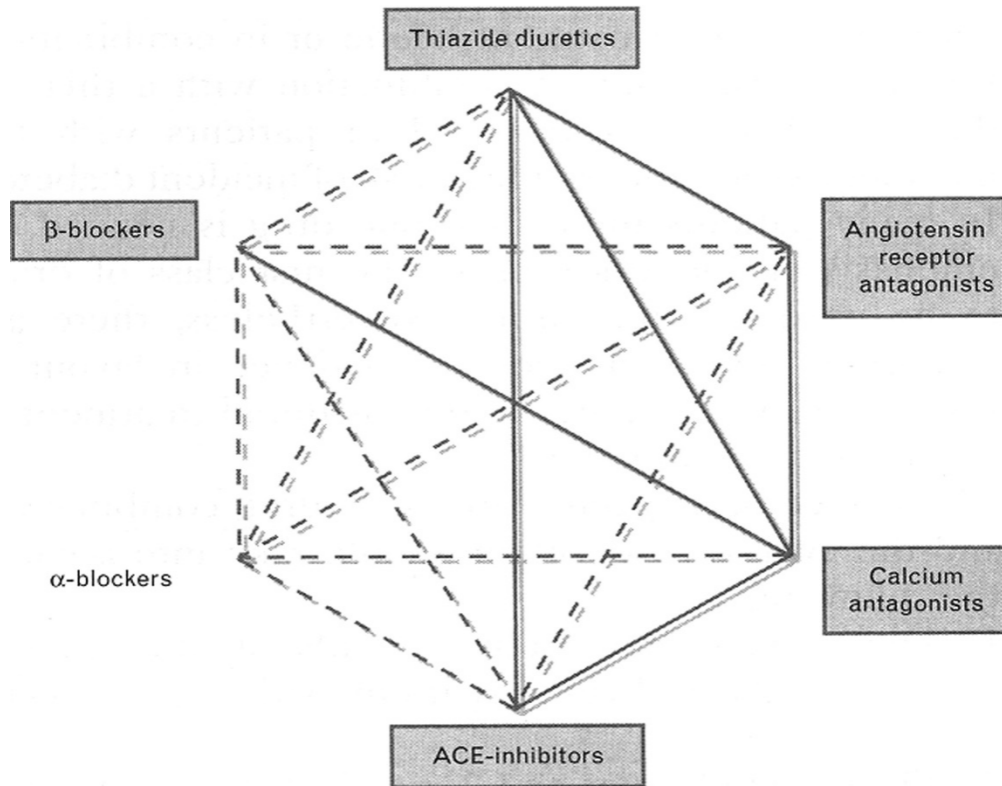
Hipertansiyonda ilaç kombinasyonları

Journal of Am Soc Hypertension 2010

ASH

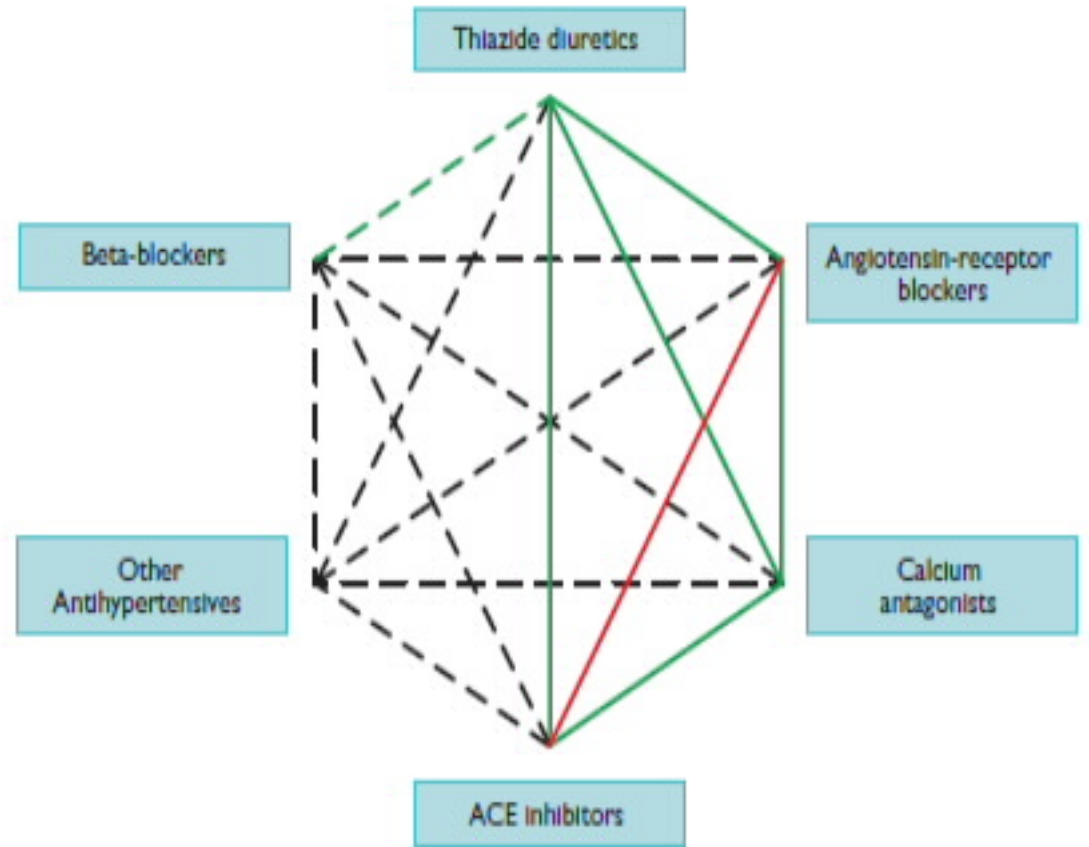
- Tercih edilen kombinasyonlar
 - ACE inhibitör/Diüretik
 - ARB/ Diüretik
 - ACE inhibitör/KKB
 - ARB/KKB
- Kabul edilebilir kombinasyonlar
 - Beta bloker/Diüretik, KKB/ Beta bloker, KKB/Diüretik, Renin inhibitör/Diüretik
 - Tiazid diüretik/K tutucu diüretik
- Az etkili kombinasyonlar
 - ACEi/ARB, ACEi/BB, ARB/BB, KKB(ND)/BB, Santral etkili ajan/BB

2007 ESH/ESC Guidelines



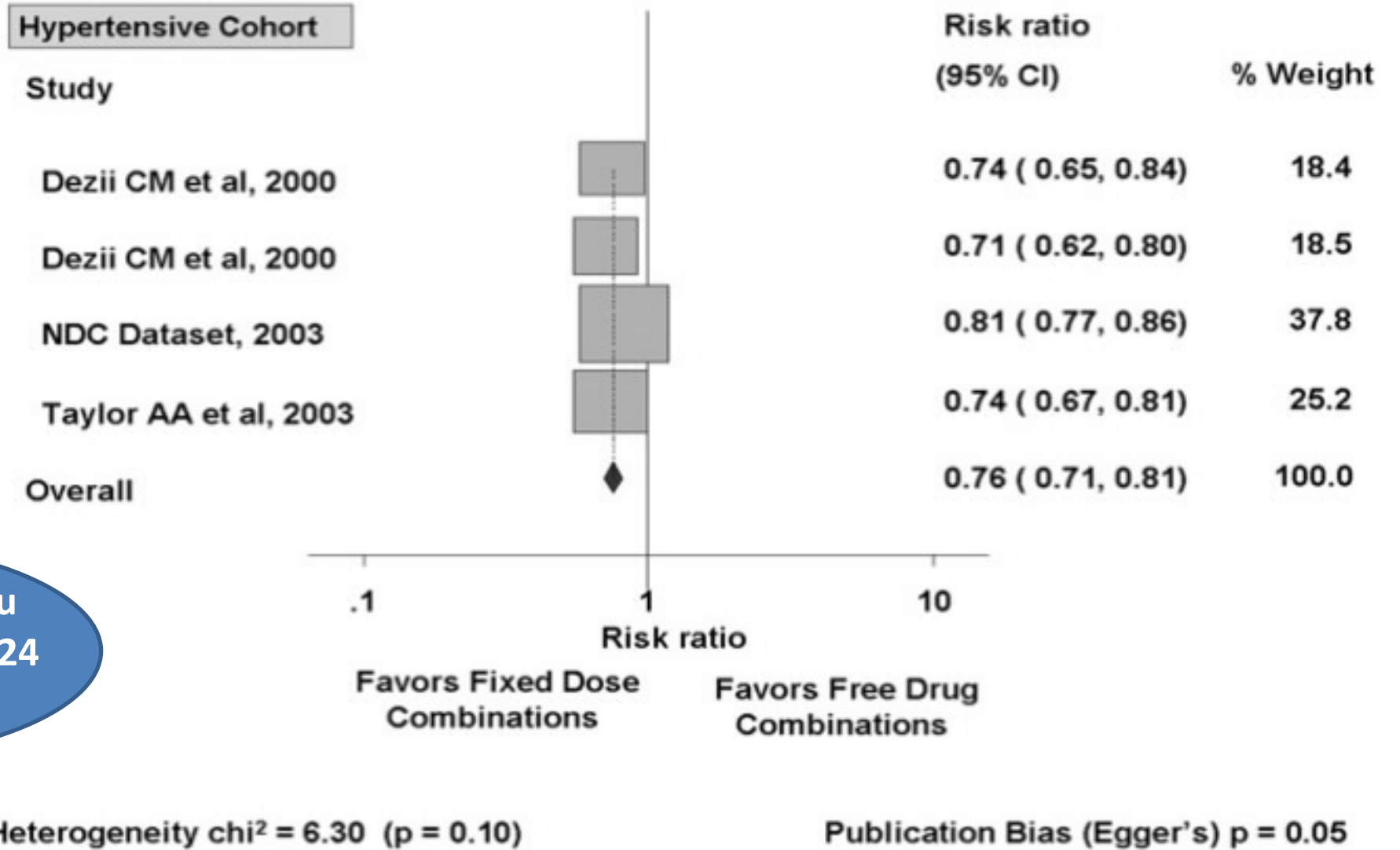
The preferred combinations in the general hypertensive population are represented as thick lines.
The frames indicate classes of agents proven to be beneficial in controlled intervention trials.

2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension



Sabit doz kombinasyonu ve tedaviye uyum- Meta-analiz

- 68 çalışma taranıyor ve inceleme kriterlerine uyan 9 çalışma inceleniyor.
- n= 11425 sabit doz kombinasyonu
- n= 5750 diğer tedaviler

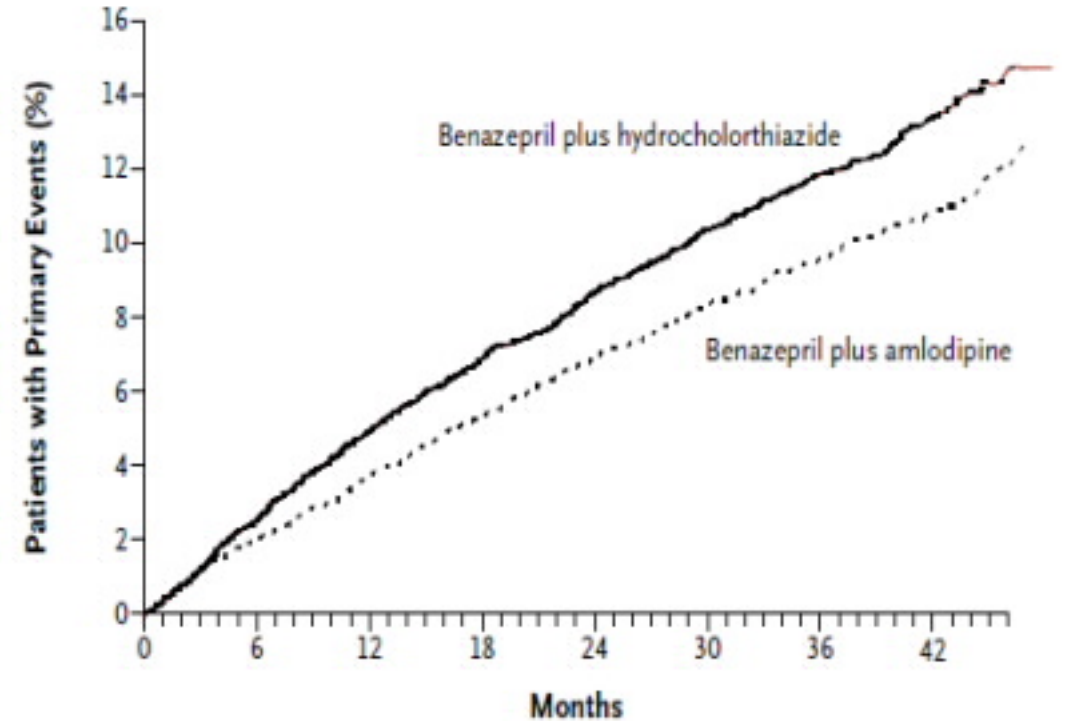


Sabit doz kombinasyonu tedaviye uyumsuzluğu %24 azaltıyor

Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients

Kenneth Jamerson, M.D., Michael A. Weber, M.D., George L. Bakris, M.D., Björn Dahlöf, M.D., Bertram Pitt, M.D., Victor Shi, M.D., Allen Hester, Ph.D., Jitendra Gupte, M.S., Marjorie Gatlin, M.D., and Eric J. Velazquez, M.D., for the ACCOMPLISH trial investigators*

- Randomize, çok merkezli çift-kör çalışma
- KV riski yüksek 11506 hasta
- Başlangıç tedavisi olarak Benazepril+ Amlodipin ve Benazepril+ HCT karşılaştırılıyor
- Kan basıncı kontrolü her iki grupta benzer
- Primer sonlanım noktası KV ölüm veya nonfatal KV olay gelişimi



No. at Risk

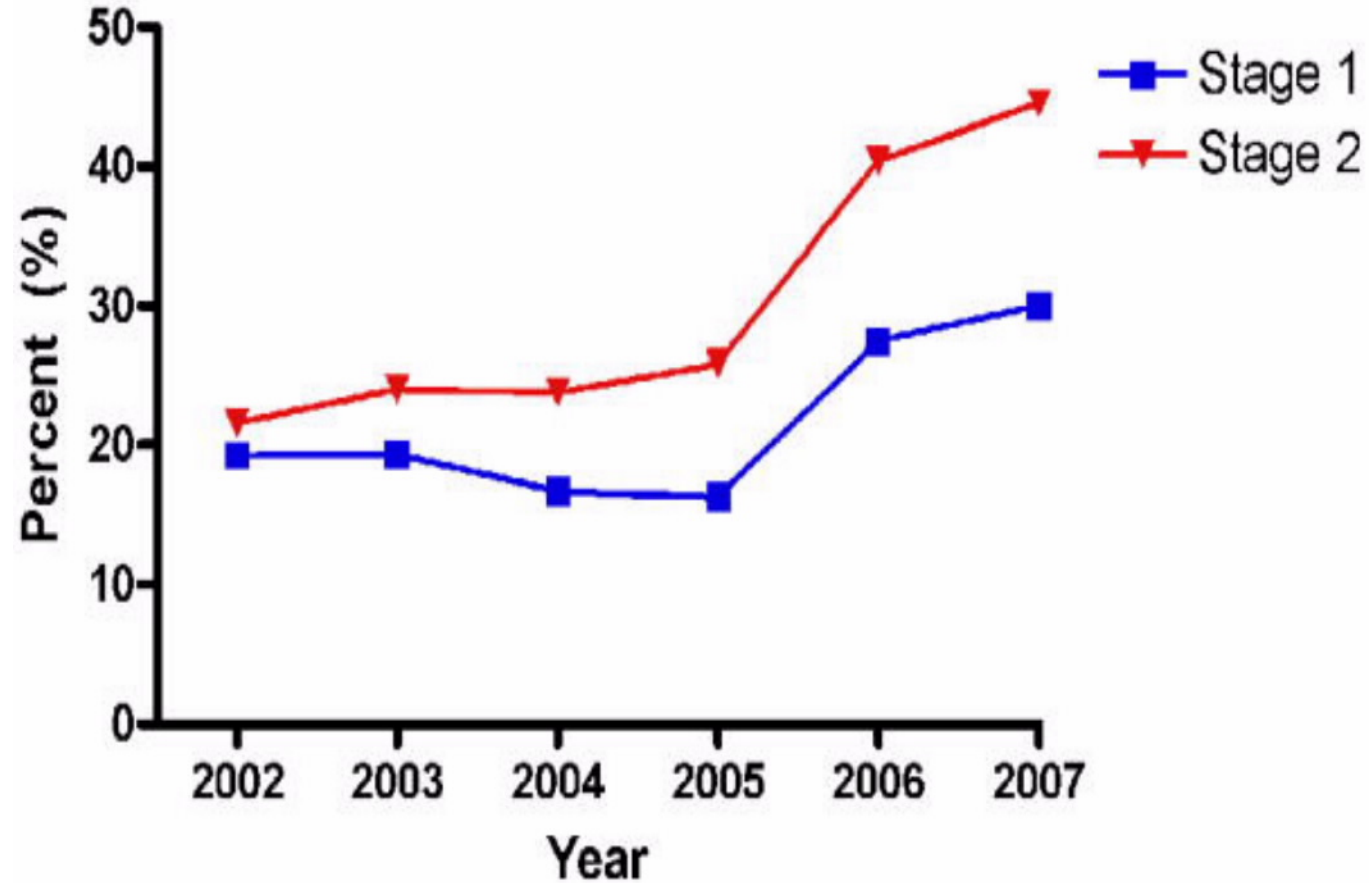
Benazepril plus amlodipine	5512	5317	5141	4959	4739	2826	1447
Benazepril plus hydrochlorothiazide	5483	5274	5082	4892	4655	2749	1390

B/A grubunda KV olay %20 daha az

Sabit doz kombinasyonlarının faydaları

- Tedaviye yanıt oranı daha yüksektir
- Kombinasyon, ilaçların yan etkilerini azaltabilir
- Hastanın tedaviye uyumunu kolaylaştırır
- Tedavi hedeflerine daha erken ulaşılabilir

Yeni tanı koyulmuş hipertansiyonda başlangıç tedavisi olarak kombinasyon tedavisi

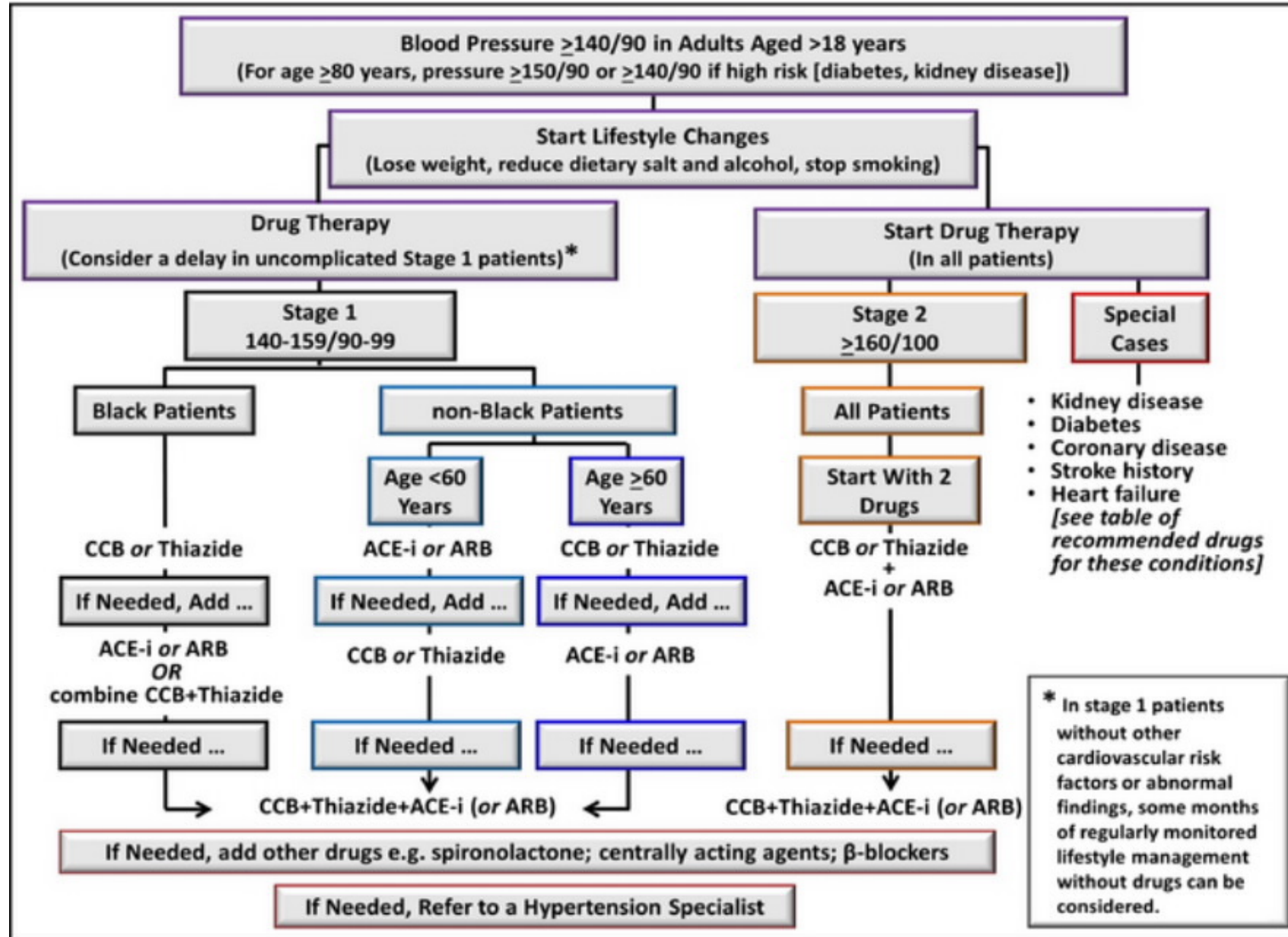


Hipertansiyona ek hastalık durumlarında ilaç tercihleri ASH/ISH

Hasta özelliği	İlk seçenek	Gerekirse eklenecek 2. antihipertansif	Gerekirse eklenecek 3. antihipertansif
Hipertansiyon ve Diyabetes Mellitus	ARB veya ACEi	KKB veya tiazid diüretik	İkinci ilacın aternatifi (KKB veya tiazid)
Hipertansiyon ve Kronik Böbrek Hastalığı	ARB veya ACEi	KKB veya tiazid diüretik	İkinci ilacın aternatifi (KKB veya tiazid)
Hipertansiyon ve Koroner Arter Hastalığı	BB + ARB veya ACEi	KKB veya tiazid diüretik	İkinci ilacın aternatifi (KKB veya tiazid)
Hipertansiyon ve İnme öyküsü	ACEi veya ARB	KKB veya tiazid diüretik	İkinci ilacın aternatifi (KKB veya tiazid)
Hipertansiyon ve Kalp Yetmezliği	Semptomatik kalp yetmezliğinde genellikle ARB/ACEi + BB+ diüretik +spironolakton kullanılır. Kan bsancı kontrolü için gerekirse dihidropiridin grubu KKB eklenebilir		

Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community

ASH/ISH



Olgu örneđi

- 54 yaşında kadın hasta, 10 yıllık DM ve HT öyküsü var. Koroner arter hastalığı yok. Metoprolol 50 mg/gün kullanıyor
- Kreatinin düzeyi 1.4 mg/dl, 24 saatlik idrar proteini 800 mg. EKG de SVH,
- AKB: 139/85 mmHg, Kalp ve solunum sesleri doğal, ödem yok. BMI 30 Kg/m²,
- Evde kan basıncı ölçümleri 140-174/82-96 mmHg düzeylerinde
- 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümlerinde ortalama gündüz değeri 168/94, ortalama gece değeri 162/92 mmHg

Olgu-sorunlar

- Kan basıncı kontrol altında mı?
 - Hedef < 130/80 (140/90?) mmHg olmalı
- Maskeli hipertansiyon?
- Non-dipper
 - Gece kan basıncı düşmesi olmayanlarda SVH, kalp yetmezliği, inme ve kardiyovasküler hastalık riski daha yüksek

Olgu-Tedavide nasıl bir değişiklik yapalım?

- ARB ekle
- ARB/diüretik kombinasyonu ekle
- Metoprolölü kes ve ARB ekle
- Metoprolölü kes ve ARB-ACEi/diüretik kombinasyonu ekle
- Metoprolölü kes diüretik ekle
- Metoprolölü kes ve ARB veya ACEi/KKB kombinasyonu ekle

Olgu- Nasıl izleyelim?

- Hastaya ARB/diüretik kombinasyonu başlanıyor, günde iki kez kan basıncı ölçümü öneriliyor ve 4-6 hafta sonra kontrole çağrılıyor.
- Evde kan basıncı ölçümleri 145/86 gün içi ve 140/84 gece ölçümü.
- Kreatinin: 1.42 mg/dl, Na: 130 meq/l, K: 3.6 mEq/L
- Herhangi bir değişiklik gerekiyor mu?

Bir sonraki değişiklik nasıl olmalı?

- Değişiklik yapma, yaşam tarzı değişikliğini sorgula.
- Diüretięi kes ARB ye devam et
- Diüretięi kes,ARB dozunu artır.
- Hem ARB hem de diüretięin dozunu artır
- ACEi/ARB kombinasyonuna geç
- ARB-ACEi/KKB kombinasyonuna geç

Gece kan basıncı düşmesi olmayan hastalarda antihipertansifler ne zaman verilmeli?

- Özellikle diüretikli kombinasyon kullanıyorsa sabah uyandığında
- Gece yatarken, çünkü antihipertansiflerin çoğu gece verilmeli
- Gece kan basıncı düşüşü olmayanlarda akşam verilmeli
- Gecelik kan basıncı düşmesine göre ilaç zamanı değişikliği gerekli değil

Olgu-2

- 50 yaşında erkek hasta.
- Obez (BMI: 31 kg/m²), sigara kullanıyor, sedanter yaşam sürüyor
- AKB: 167/102 mmHg, ilaç kullanmıyor
- Lab:
 - BUN : 28 mg/dl
 - Cr : 1.35 mg/dl
 - Glukoz : 100 mg/dl
 - K : 4.5 mEq/l
 - hGFR : 56 ml/dk

Olgu-2 Tedavi yaklaşımı nasıl olmalı?

- Yaşam tarzı değişiklikleri planla ve 3 ay sonra kontrol et
- Başlangıç için önerilen antihipertansiflerden birini yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte başla
- Yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte kombinasyon tedavisine başla

Olgu 2- Tedavi nasıl sürmeli?

- Tedaviye ACEi/KKB kombinasyonu ile başlanıyor
- 1. ay sonunda
 - AKB : 145/92 mmHg
 - Kreatinin: 1.48 mg/dl, GFR: 50 ml/dk
- Tedaviye nasıl devam edelim?
 - Aynı dozda devam edelim.
 - ACEi' yi keselim diüretik ve/veya beta bloker ekleyelim
 - ACEi dozunu artıralım
 - KKB dozunu artıralım

Hedef kan basıncına ulaşmada;

- Hastanın tedaviye uyumu
- Hasta-hekim arasındaki iletişim ve güven ilişkisi
- Hekimin hedefe erişme konusundaki bilgi ve enerjisi
- Kullanılan ilaç sayısı
- Kombinasyon tedavisinin uygulanması
- Antihipertansif tedavinin verilme zamanı
- Spesifik gruplarda antihipertansif tercihi önem taşır.



SAYGIYLA

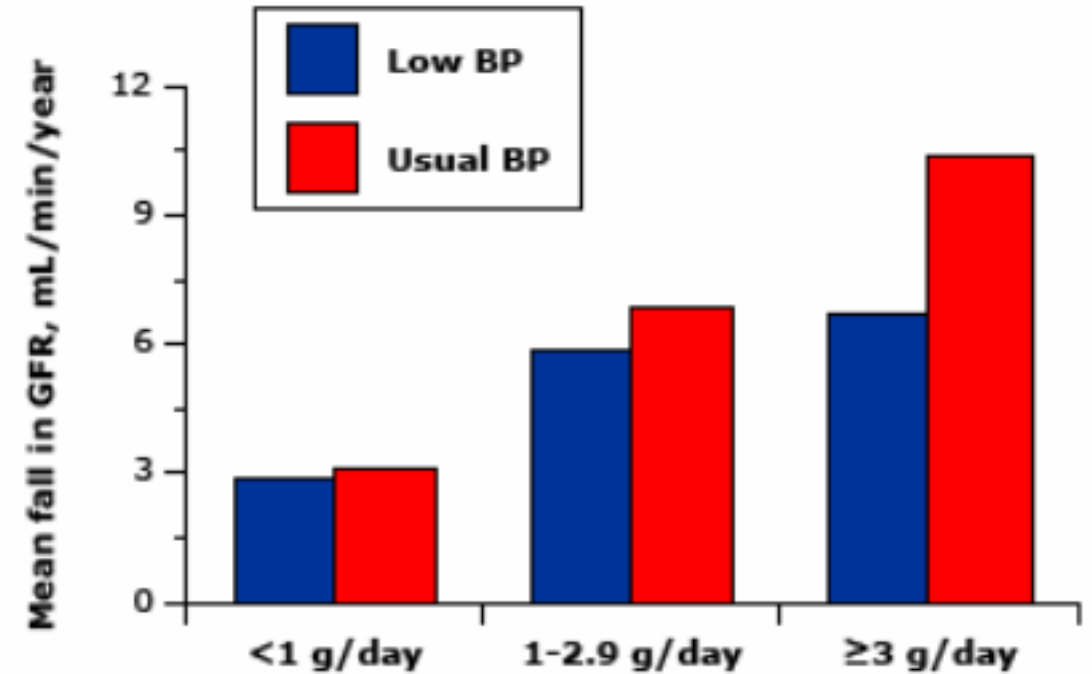
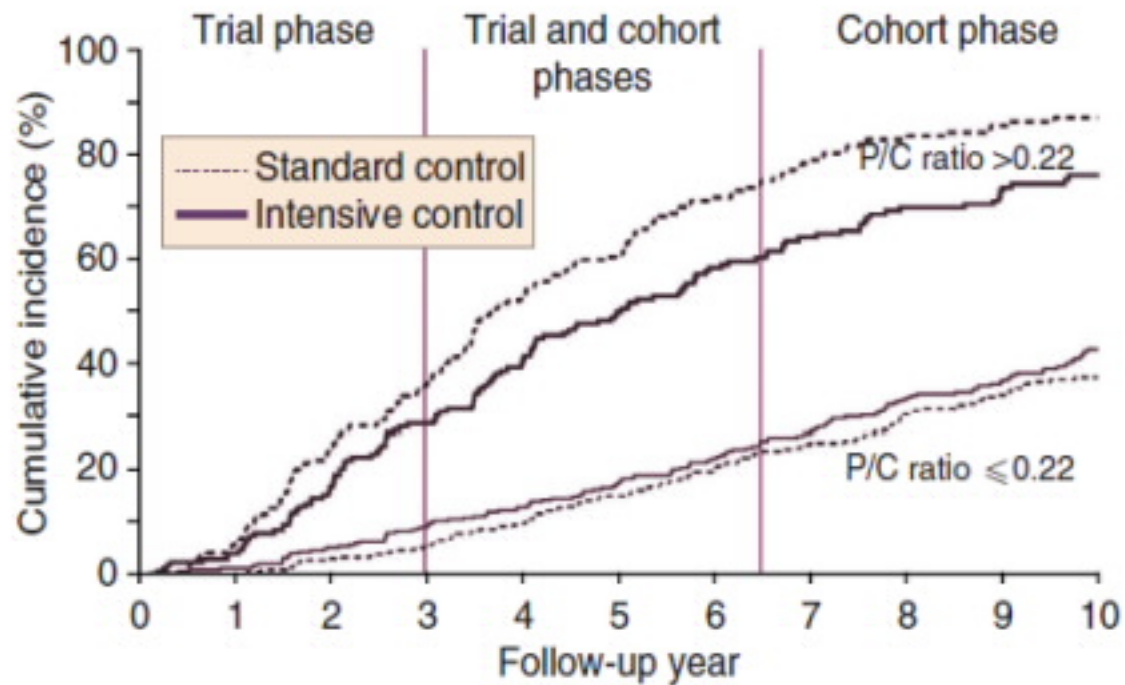
Intensive Blood-Pressure Control in Hypertensive Chronic Kidney Disease

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

1094 AA hipertansif KBH

Hipertansiyonun sıkı kontrolünün etkisi?

İzlem süresi 8.8-12 yıl



Efficacy and Safety of Benazepril for Advanced Chronic Renal Insufficiency

N ENGL J MED 354;2 WWW.NEJM.ORG JANUARY 12, 2006

Benazepril primer sonlanım noktasını
plaseboya göre %43 azaltıyor p=0.005

Randomize çift kör çalışma

422 KBH hastası

Grup 1: Cr: 1.5-3.0 mg/dl

20 mg Benazepril

Grup 2: Cr: 3.1-5.0 mg/dl

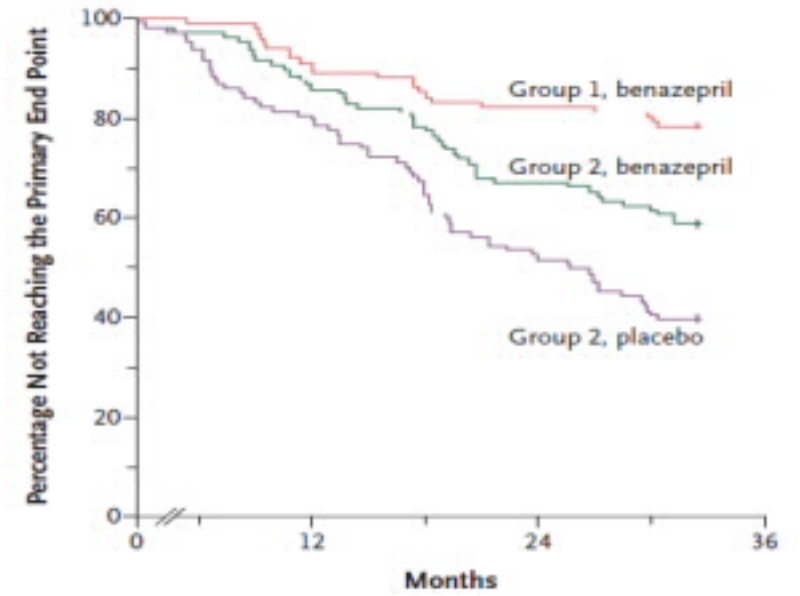
a- 20 mg Benazepril

b- Plasebo

Tüm hastalar antihipertansif kullanıyor

İzlem süresi 3.4 yıl

SDBY, ölüm veya Cr 2 kat artış



No. at Risk	0	12	24	36
Group 1, benazepril	102	96	84	40
Group 2, benazepril	107	96	73	32
Group 2, placebo	108	88	59	22

