

# Riskli Hastalarda Renal Koruyucu Tedavi

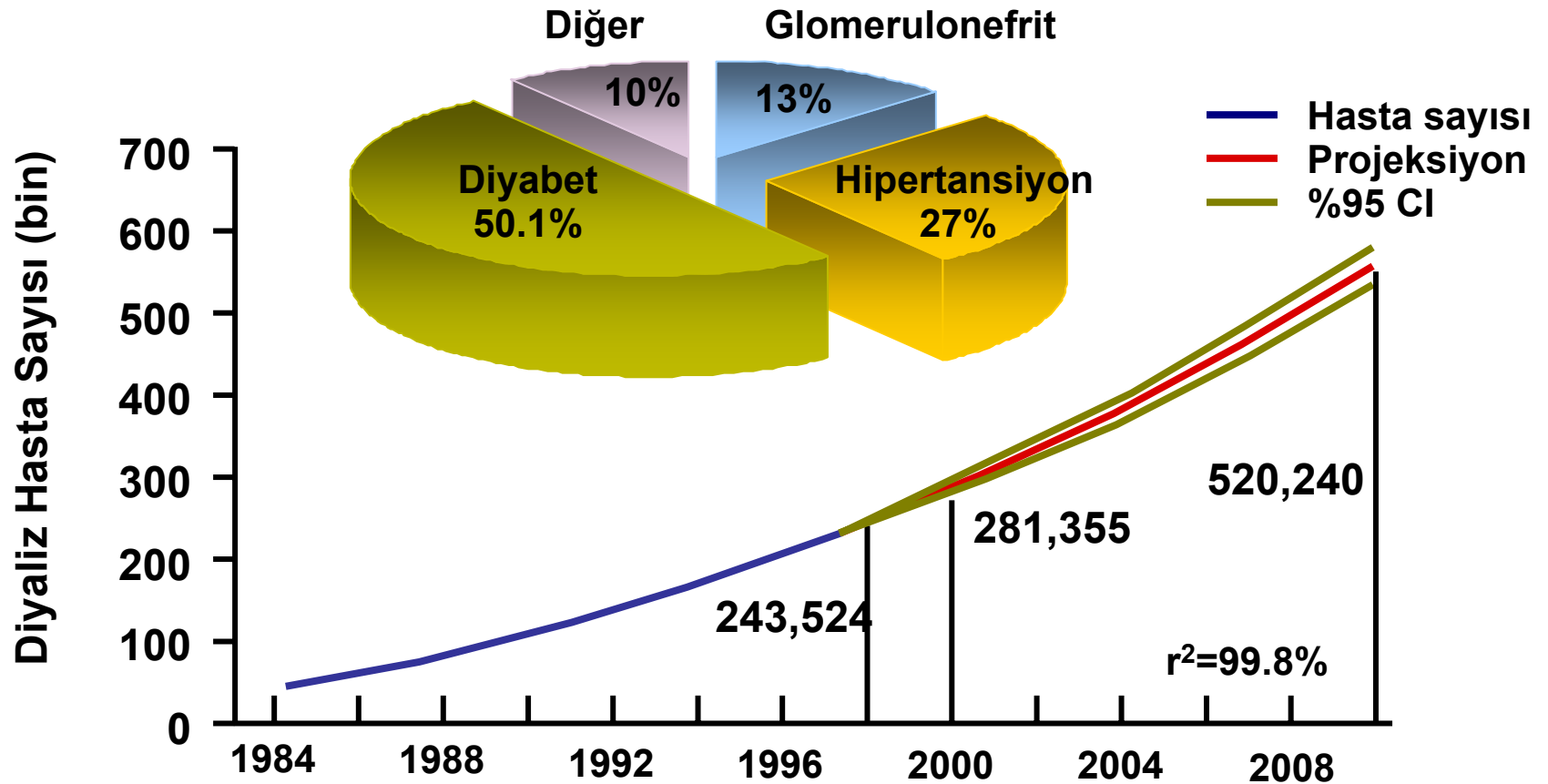
RAS blokeri içeren tedavilerin yönetilmesi

**Prof. Dr. Fehmi Akçiçek**

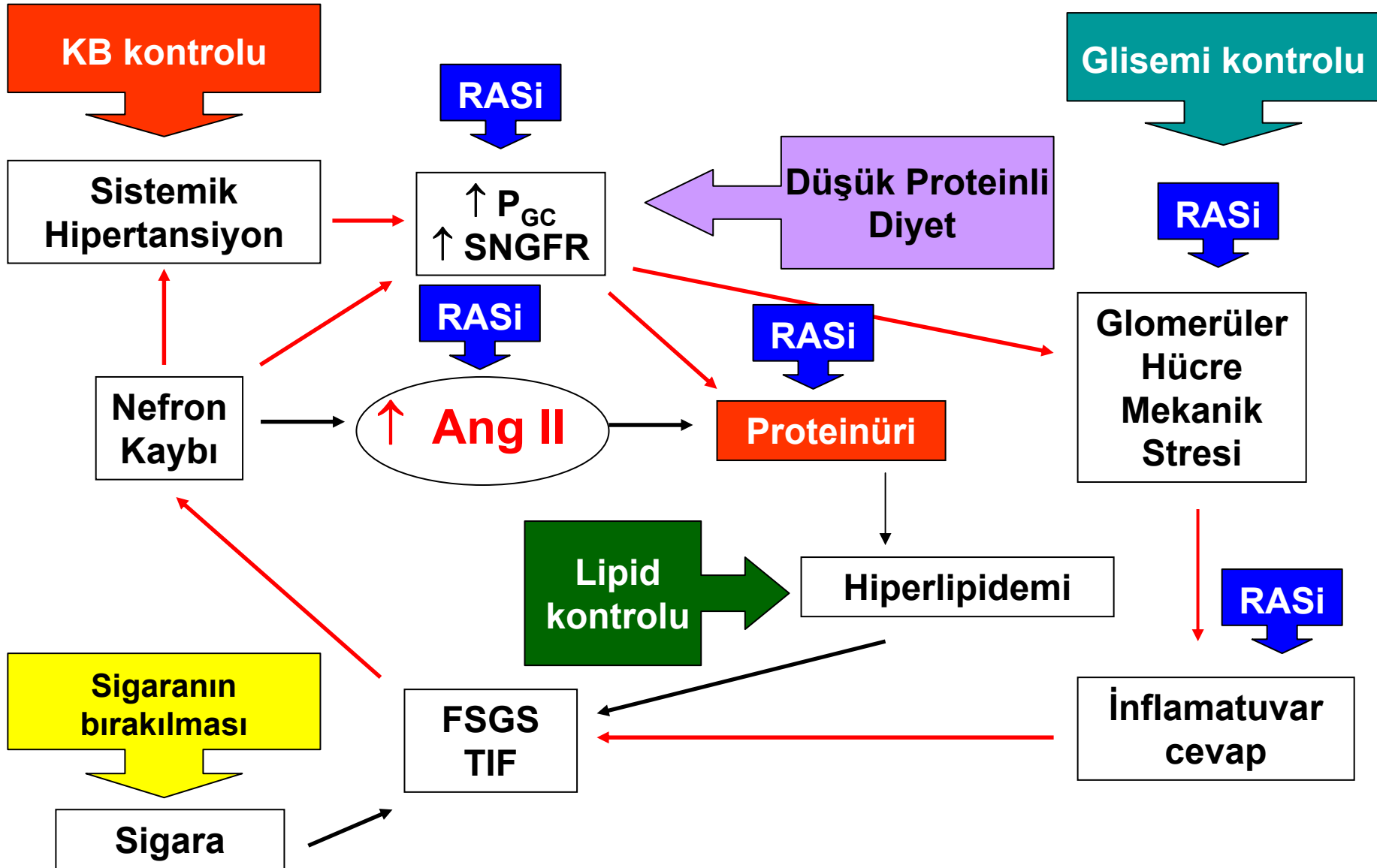
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD  
Bornova 35100, İzmir

# SDBY: Sıklık ve Nedenler

## Diyaliz Hastalarında Böbrek Hastalığının Primer Nedenleri

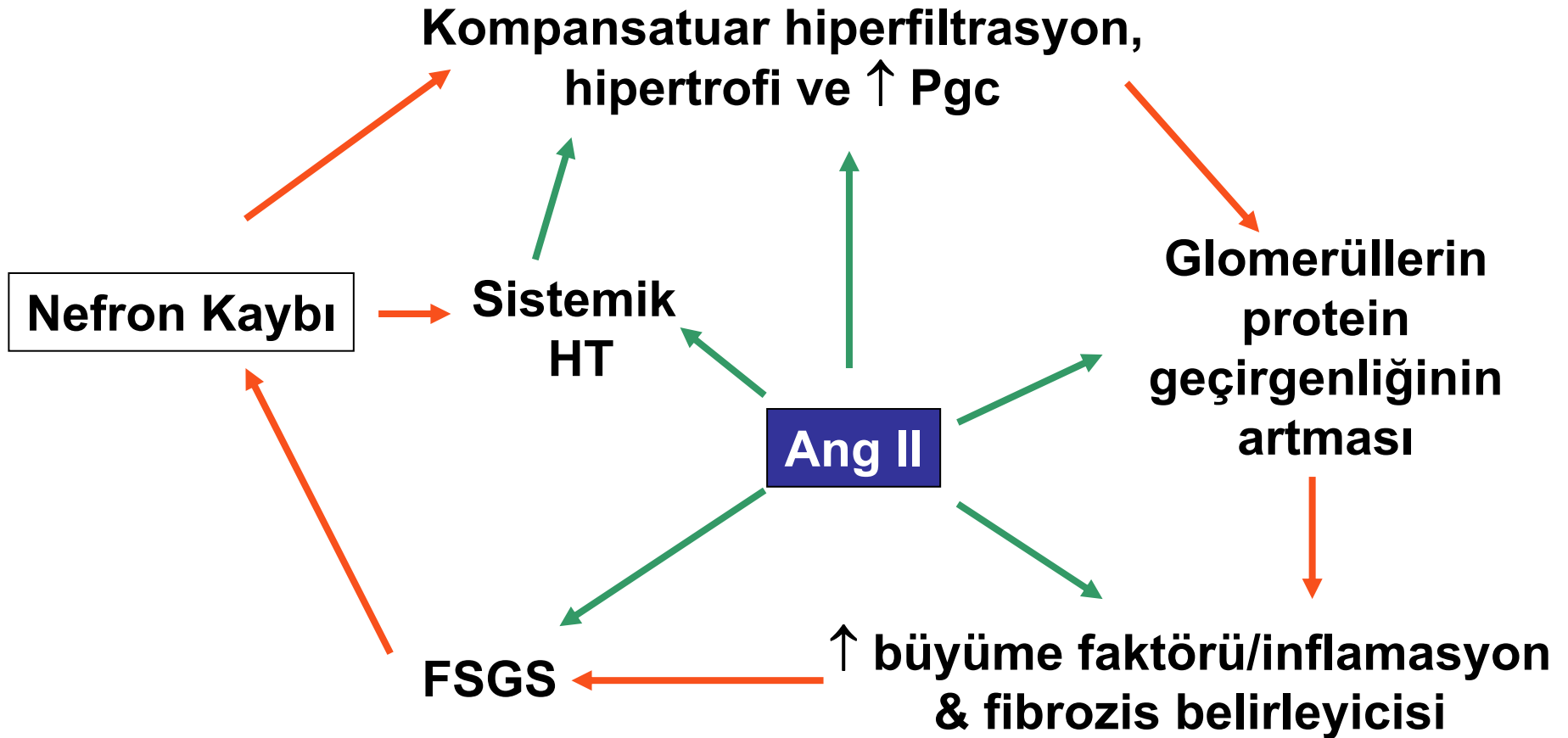


# Renoproteksiyon



# Progresyon

**Nefron Kaybı → SDBY**



| 150    | 120    | 90     | 60     | 30     | 15 | 0 |
|--------|--------|--------|--------|--------|----|---|
| Evre 1 | Evre 2 | Evre 3 | Evre 4 | Evre 5 |    |   |

# Nefropati Tedavisinin Temel Hedefi: 1

Başta hipertansiyon olmak üzere; morbidite ve mortaliteyi belirleyen, kardiyovasküler unsurları (*anemi, dislipidemi, hiperparatiroidi*) tedavi etmek;

| Hastalık                                                                                     | KB Hedefi                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Hipertansiyon<br>( <i>Diyabet veya Renal hastalık yok</i> )                                  | < 140/90 mmHg<br>(JNC 7)               |
| Diabetes Mellitus                                                                            | < 130/80 mmHg<br>(ADA, JNC 7)          |
| Renal Hastalık +<br><i>proteinüri &gt;1 gram/24 saat veya<br/>diyabetik böbrek hastalığı</i> | < 135/85 mmHg<br><125/75 mmHg<br>(NKF) |

# Nefropati Tedavisinin Temel Hedefi: 2

Proteinüriyi azaltmak;

- Böbrek yetmezliğinin ilerleme hızını yavaşlatır,
- Kardiyovasküler morbiditeyi azaltır.

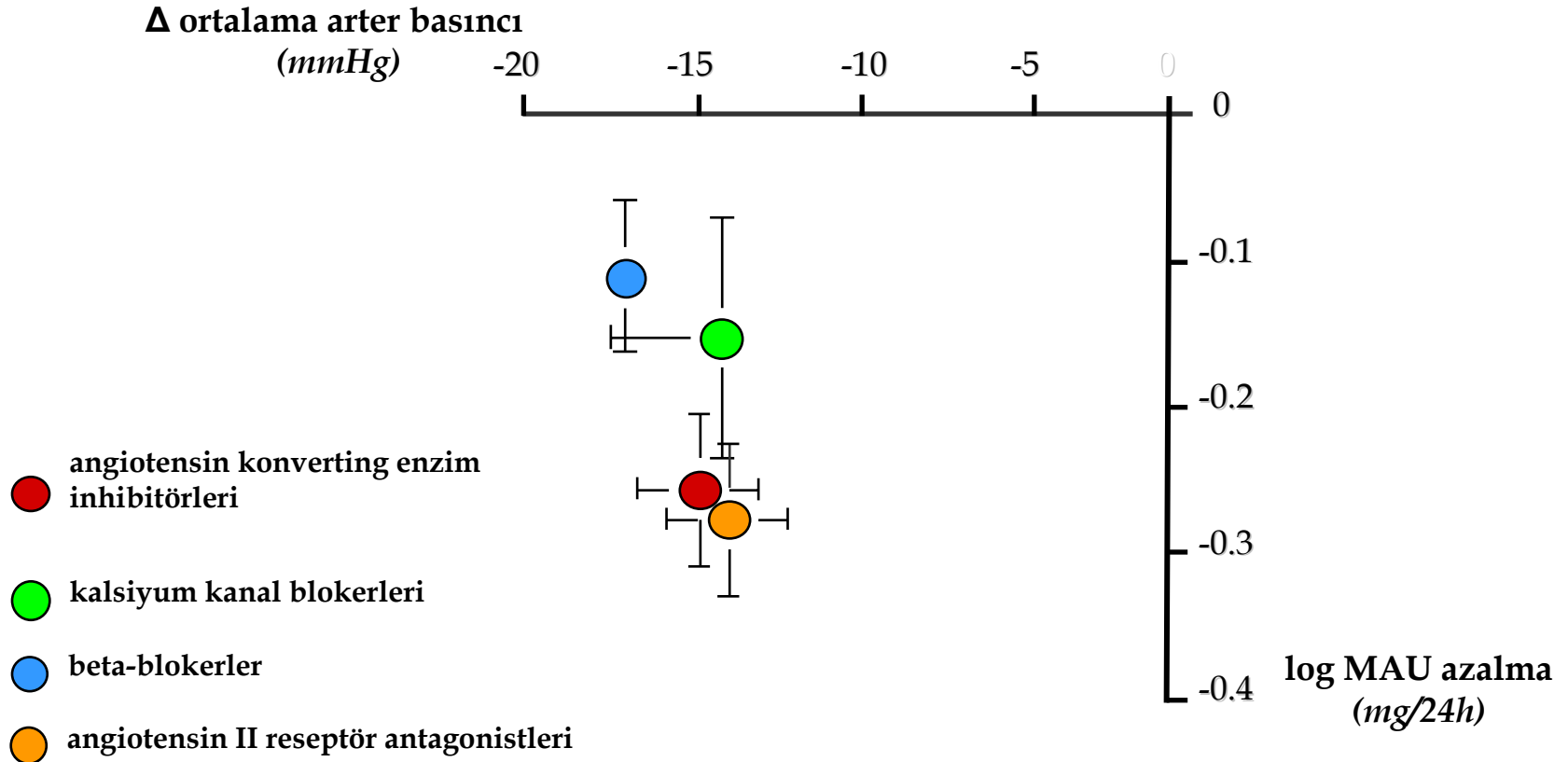
} HOPE, LIFE ve Framingham

| Parametre  | Progresyon      | Remisyon     | Regresyon      |
|------------|-----------------|--------------|----------------|
| Proteinüri | $\geq 1$ gr/gün | $< 1$ gr/gün | $< 0.3$ gr/gün |
| GFH        | Düşer           | Sabit        | Yükselir       |
| Yapı dğşk. | Kötüleşir       | Sabit        | İyileşir       |

# Bu Hedefleri Nasıl Başarabiliriz?

- RASb'nin “kan basıncını düşürmeden bağımsız” etkileri var mı?
- Tedaviye Ne zaman Başlanmalı?
- Kan basıncını nereye kadar düşürmeli?
- RASb'nin dozu ne olmalı?
- Başka antihipertansiflere gerek var mı?
- Hangi kombinasyonlar proteinüri ve hipertansiyon açısından daha etkin?

# RAS Blokerleri: Renoprotektif Antihipertansifler



Meta-regression analysis of 100 studies totaling 2494 patients with type 1 and type 2 diabetes.

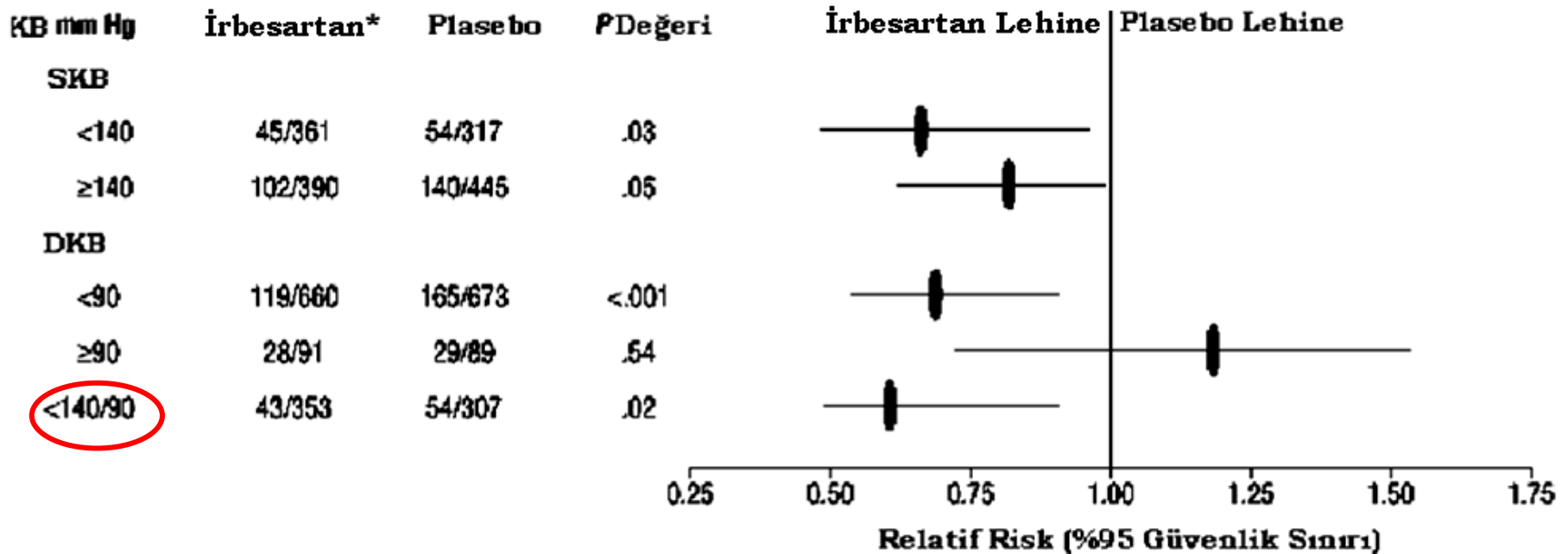
\* $p < 0.05$  vs calcium channel blockers.

† $p < 0.05$  vs control.

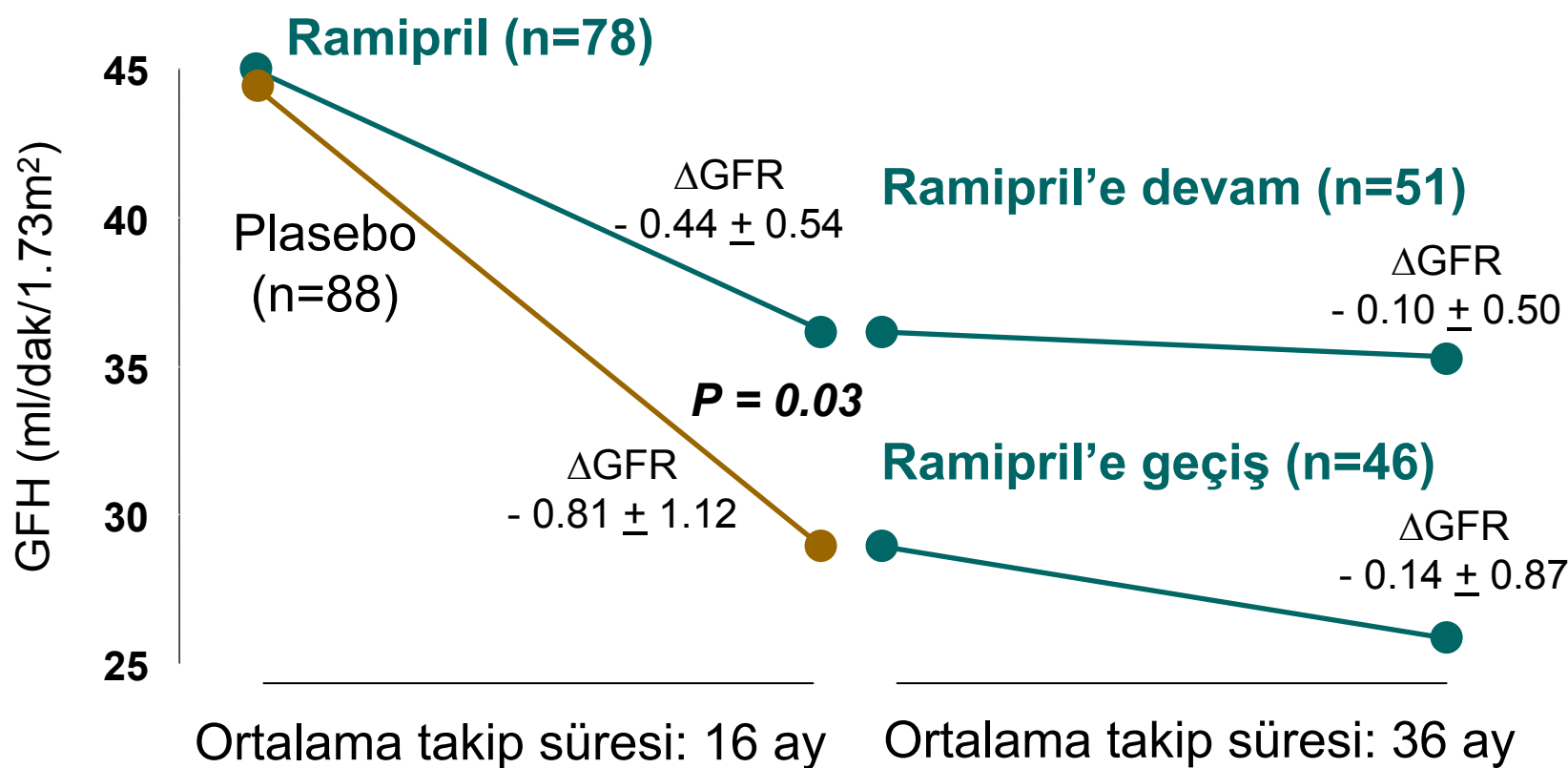
Kasiske BL et al. *Ann Intern Med.* 1997;118:129-138.



# RASb: KB Değerinden Bağımsız Koruyucu Etki Nedir?

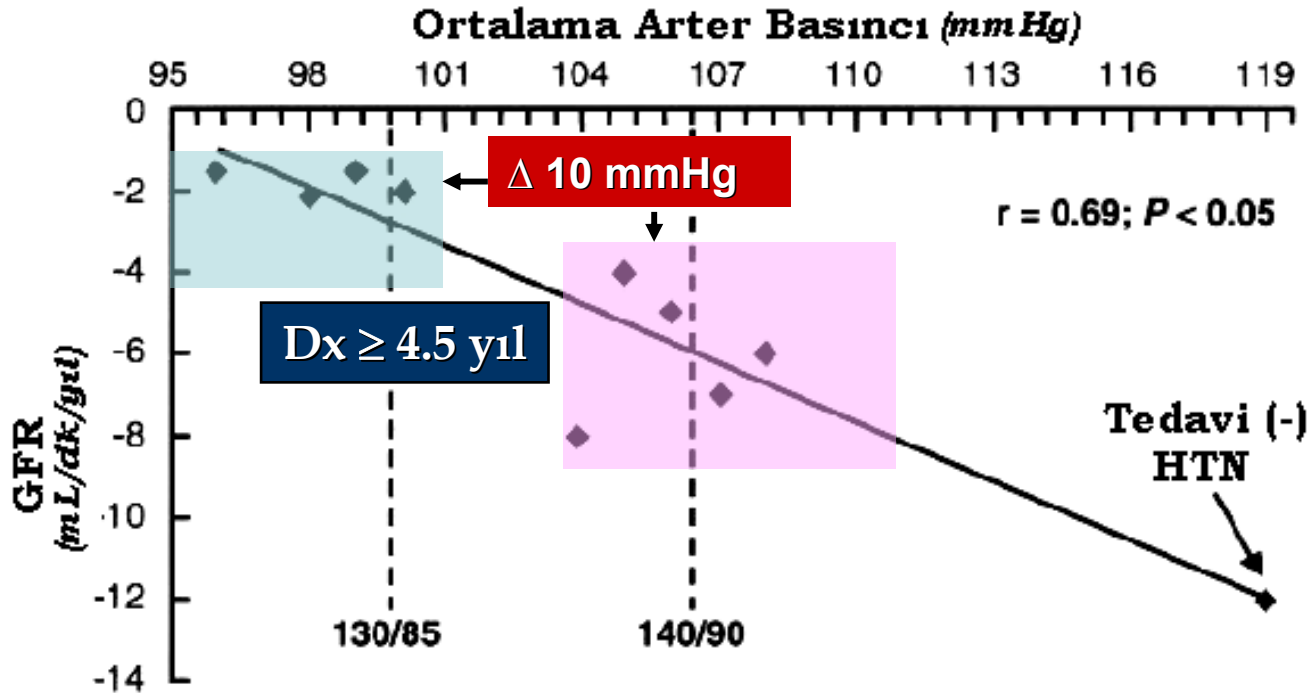


REIN (Ramipril Efficacy In Nephropathy)



# DMN Progresyonunun Önlenmesi: Kan Basıncı Eşik Değeri Nedir?

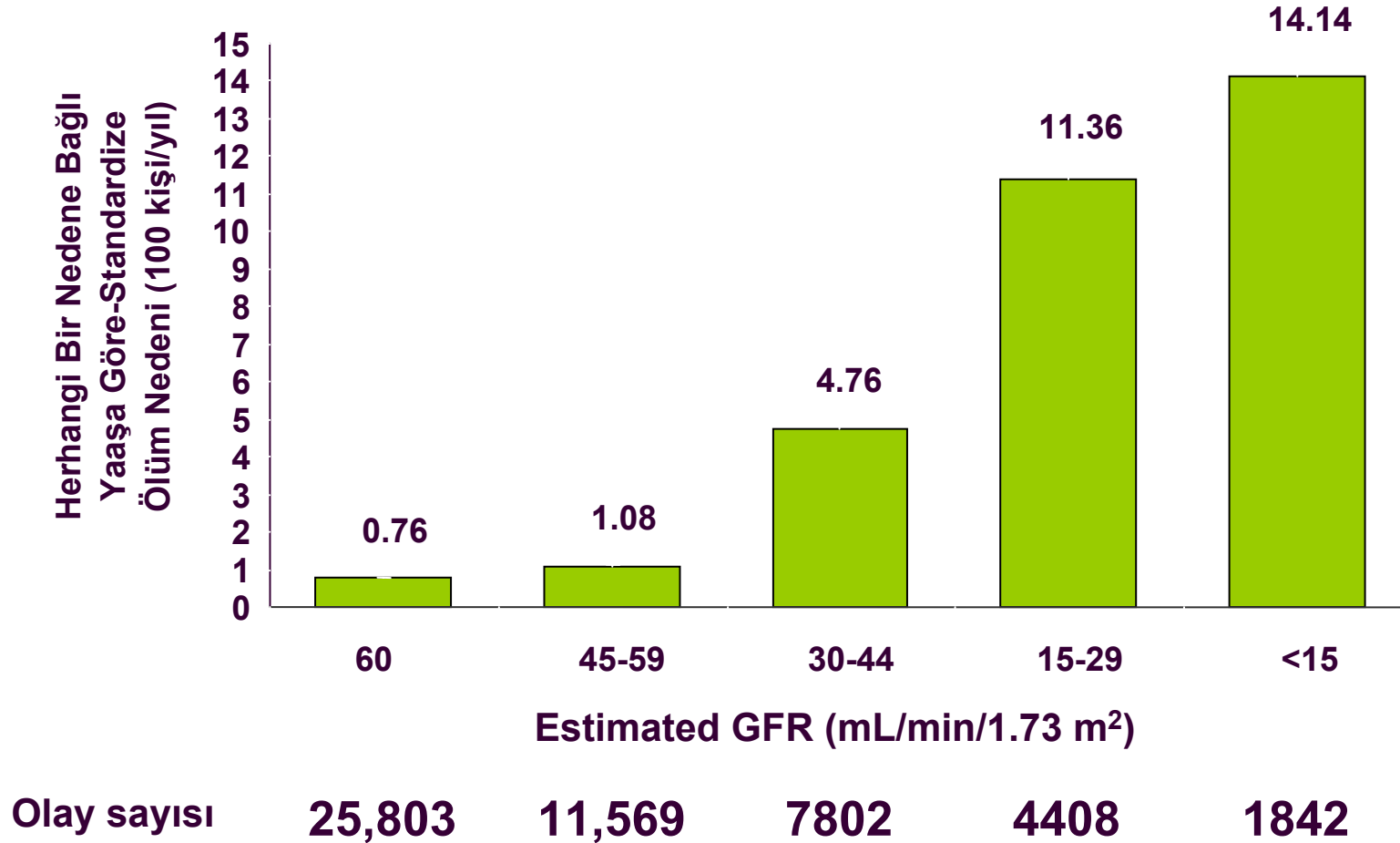
GL Bakris. *Preserving Renal Function in Hypertensive Diabetic. AJKD 2003.*



- Parving HH et al. *Br Med J*, 1989
- Viberti GC et al. *JAMA*, 1993
- Klor S et al. *N Eng J Med*, 1993\*
- Hebert L et al. *Kidney Int*, 1994
- Lebovitz H et al. *Kidney Int*, 1994

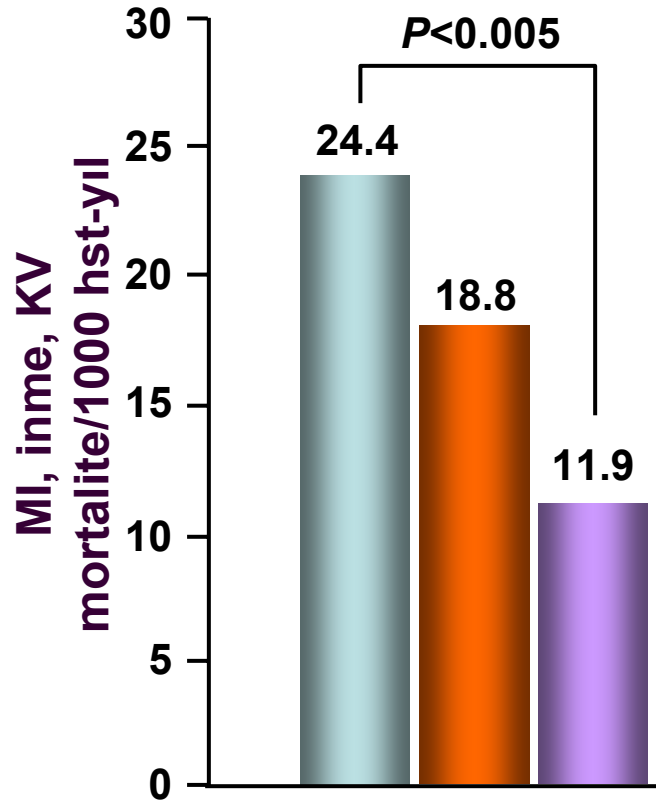
- Moschio G et al. *N Engl J Med*, 1996\*
- Bakris GL et al. *Kidney Int*, 1996
- Bakris GL. *Hypertension*, 1997
- GISEN Group, *Lancet*, 1997\*

# GFH Düzeyine Göre Ölüm Relatif Riski



*KB'ı Düşürüldüğü Oranda, KV Olaylar Azalır:*  
**HOT Çalışması**

## Diyabet Altgrubu



**Tedavi Amacı:**  
**Hedef Diyastolik KB**

- ≤90 mm Hg (n=501)
- ≤85 mm Hg (n=501)
- ≤80 mm Hg (n=499)

**Başarılan**

- ≤90 → 85.2 mm Hg
- ≤85 → 83.2 mm Hg
- ≤80 → 81.1 mm Hg

## **DROP**

### **% Albüminüride Median Değişme**

#### **Valsartan Dozu**

|                                         | <b>160 mg<br/>(n=130)</b> | <b>320 mg<br/>(n=130)</b> | <b>640 mg<br/>(n=131)</b> |
|-----------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>Bütün Grup</b>                       | <b>-25%</b>               | <b>-51%</b>               | <b>-49%</b>               |
| <b>&lt;130/80 mmHg<br/>(Hasta %'si)</b> | <b>-25%</b>               | <b>-57%</b>               | <b>-66%</b>               |
| <b>Albüminürinin<br/>normalizasyonu</b> | <b>12</b>                 | <b>19</b>                 | <b>24</b>                 |

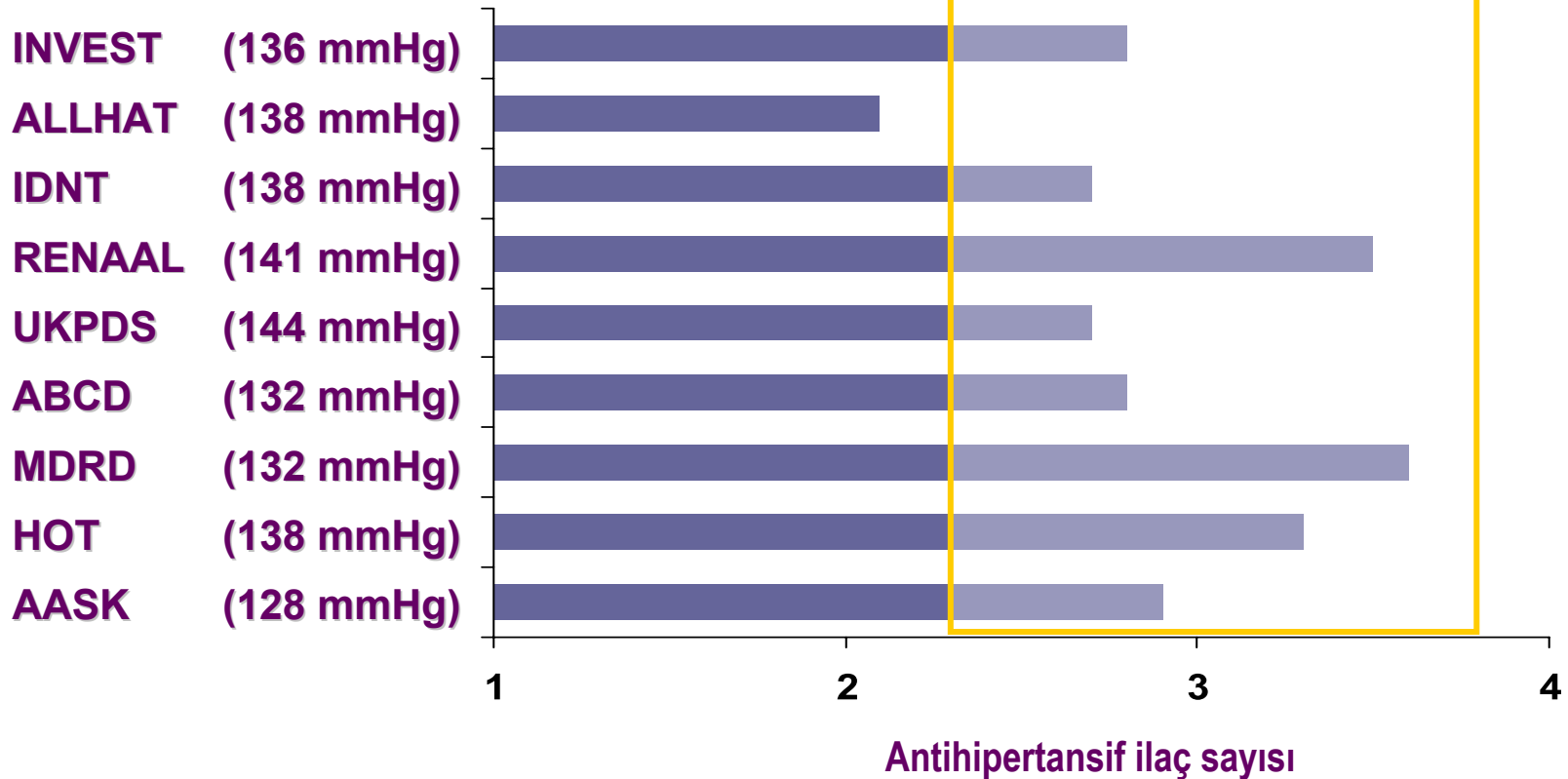
**DROP**  
**Kan Basıncı Değişikliği (mmHg)**  
**Valsartan Dozu**

|                                                  | <b>160 mg</b> | <b>320 mg</b> | <b>640 mg</b> |
|--------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>Valsartan Monoterapi</b>                      | <b>-1.7</b>   | <b>-9.2</b>   | <b>-14.5</b>  |
| <b>Valsartan + CT</b>                            | <b>-10.0</b>  | <b>-12.0</b>  | <b>-18.7</b>  |
| <b>&lt;130/80 mmHg<br/>(Hastaların %)</b>        | <b>57%</b>    | <b>64%</b>    | <b>74%</b>    |
| <b>HCTZ or<br/>Amlodipine<br/>(Hastaların %)</b> | <b>26/23</b>  | <b>18/23</b>  | <b>14/16</b>  |

# Vasküler Riski Yüksek Hastalarda Hedef KB Değerlerine Ulaşabilmek İçin Kombinasyon Tedavisi Gerekir

**Çalışma/SKB (sağlanan)**

**Ortalama = 3 ilaç  
(orta / yüksek doz)**





## Çoklu mekanizmaya sahip tedavi, tek mekanizmalı bileşenleriyle görülenden daha fazla KB azalması sağlar

- Farklı etki mekanizmasına sahip bileşenler KB kontrolünün tamamlayıcı yolları üzerinde etkili olurlar.
- Her bileşen potansiyel olarak karşı düzenleyici mekanizmaları nötralize edebilir, örn.
  - *Diüretikler plazma hacmini azaltırlar, bunun sonucunda renin anjiyotensin sistemi (RAS) uyarılır ve böylece KB artar; bir RAS blokerinin eklenmesi bu etkiyi hafifletir.*
- Çoklu mekanizmaya sahip tedavi, KB'nın sinerjistik azalmasıyla sonuçlanabilir.
- Hasta uyumu daha fazladır.
- Amaçlar daha erken gerçekleştirilir.

# RAAS Blokajı Temelinde Başarılı Kombinasyon Tedavileri

## RAAS Blokeri

### + KKB\*

- Hedefe yönelik iki temel mekanizma:
  - Basınç
  - Nörohormonal (ang II kaçıışı Ø)
- Sinerjistik etki
- Demografik grupların çoğunluğunda etkin kan basıncı düşmesi
- Güvenli/  
tolerabilitesi yüksek

### + Diüretik\*

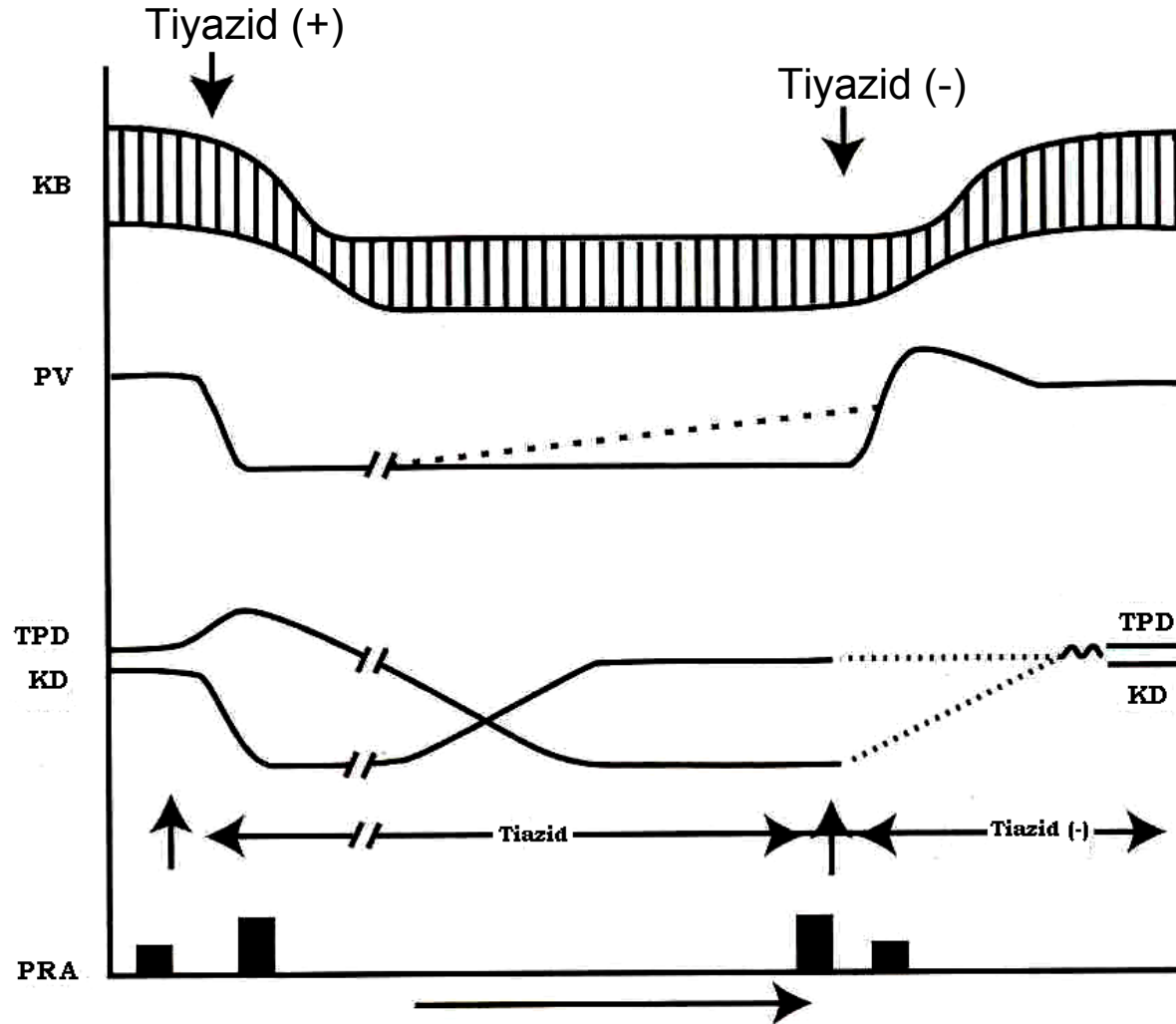
- Hedefe yönelik iki temel mekanizma:
  - Tuz/volüm
  - Nörohormonal
- Sinerjistik etki
- Demografik grupların çoğunluğunda etkin kan basıncı düşmesi
- Güvenli/  
tolerabilitesi yüksek

RAAS=renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi

KKB=kalsiyum kanal blokeri

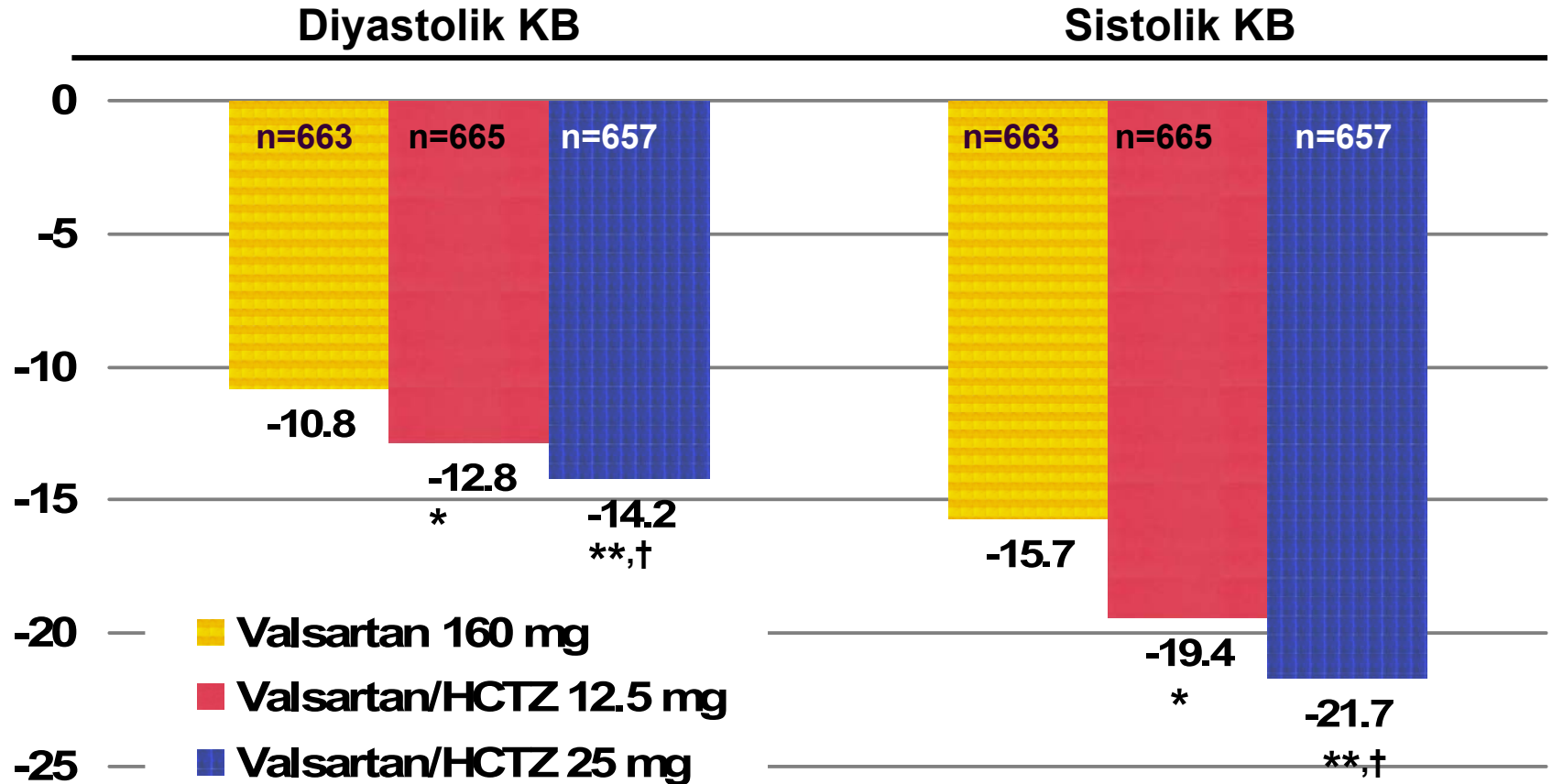
\*Versus tek kullanıldıklarında

# Diüretiklerin Uzun Dönem Etkileri



# Diüretikler ACEİ ve ARB'lerin Antihipertansif Etkilerini Artırırlar

KB da başlangıca göre değişim (mmHg)

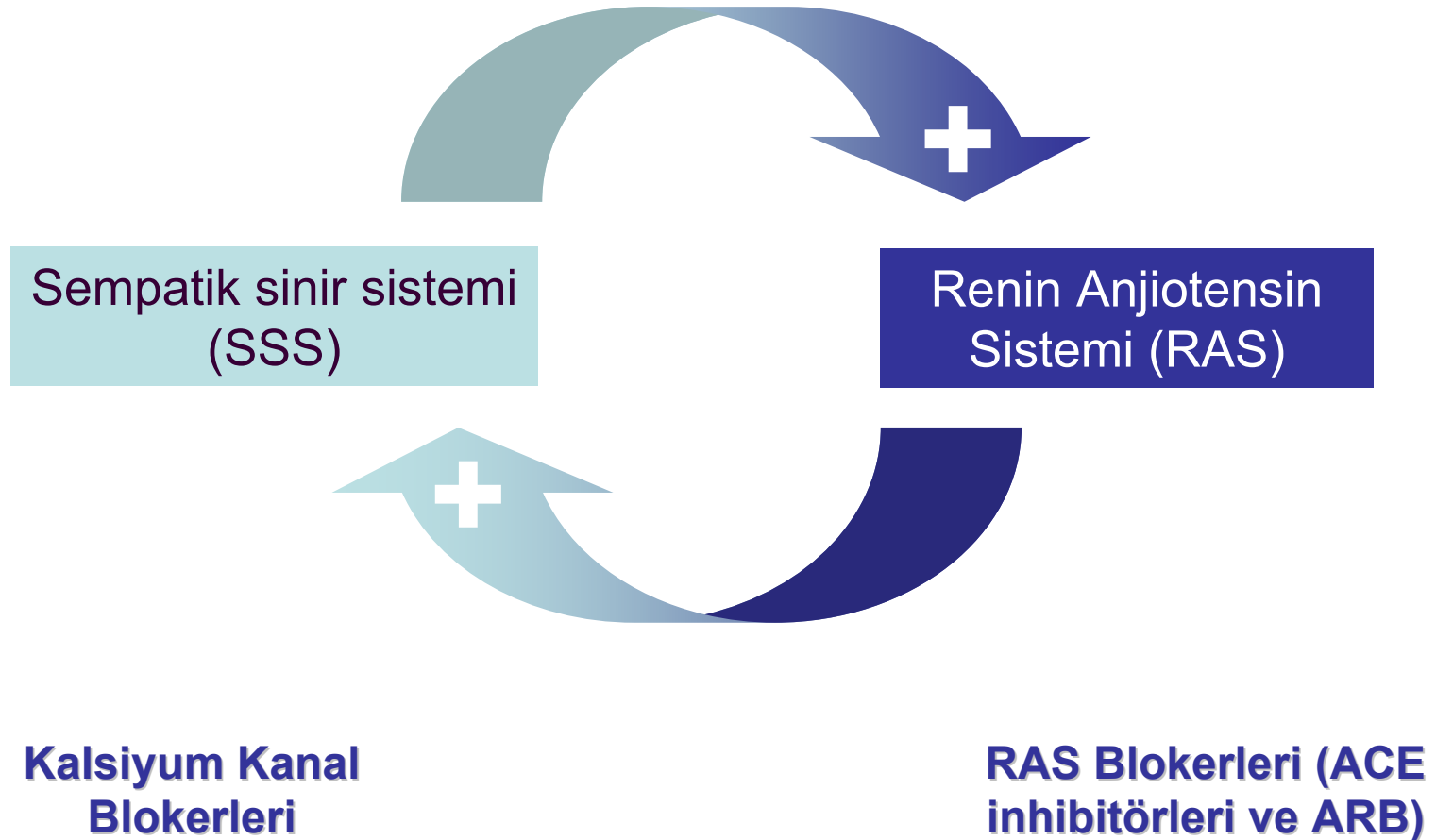


\*p≤0.01 vs valsartan 160 mg

\*\*p≤0.01 vs valsartan/HCTZ 12.5 mg

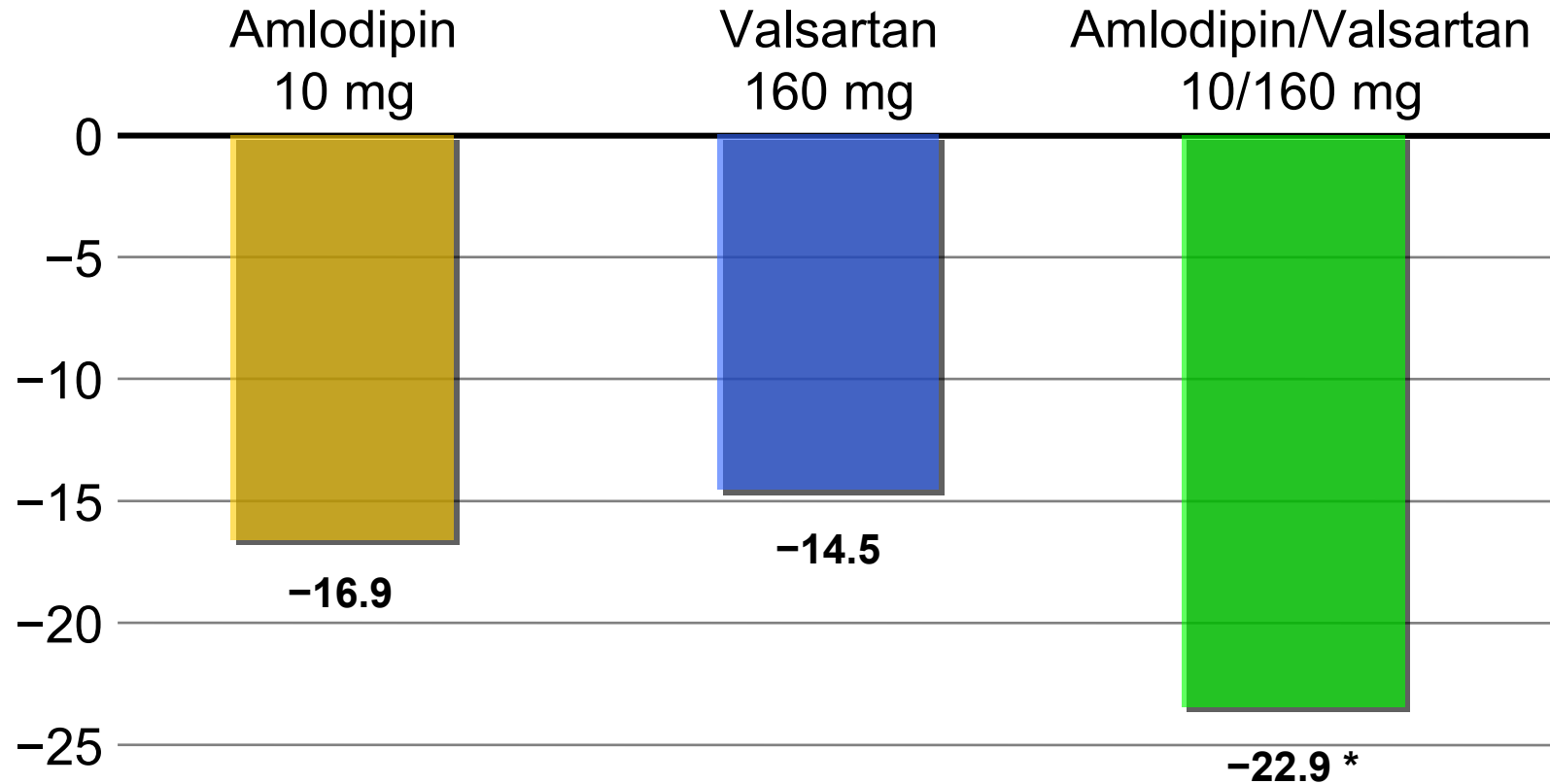
†p<0.001 vs valsartan 160 mg

# KB Kontrolü: İki anahtar sistem



# Antihipertansif Etki

## Amlodipine + Valsartan vs Monoterapi



Başlangıca göre sistolik KB'nda değişiklik (mmHg)

\*p<0.01 monoterapilere göre

*Fogari et al. J Hum Hypertens 2007 (Epub ahead of print)*

# Kombinasyon Seçimleri

| Kombinasyon           | Antihipertansif Etki | Yorum                                         |
|-----------------------|----------------------|-----------------------------------------------|
| ACEi / ARB + Diüretik | ↓↓↓                  | Tüm hasta gruplarında                         |
| ACEi / ARB + KKB      | ↓↓ / ↓↓↓             | Zayıf, ödemi olmayan hastalarda daha etkin    |
| ACEi + ARB            | ↓ / ↓↓               | RAS'i uyarılmış hastalarda daha etkin         |
| KKB + Diüretik        | ↓↓                   | RAS'i uyarılmamış, KAH, PAH, yaşlı hastalarda |
| BB + Diüretik         | ↓↓                   | Taşiaritmi, KAH, KKY. Mİ sonrası              |

Emberson J et al. Eur Heart J. 25: 484-491, 2004.

Jackson R et al. Lancet 365: 434-441, 2005.

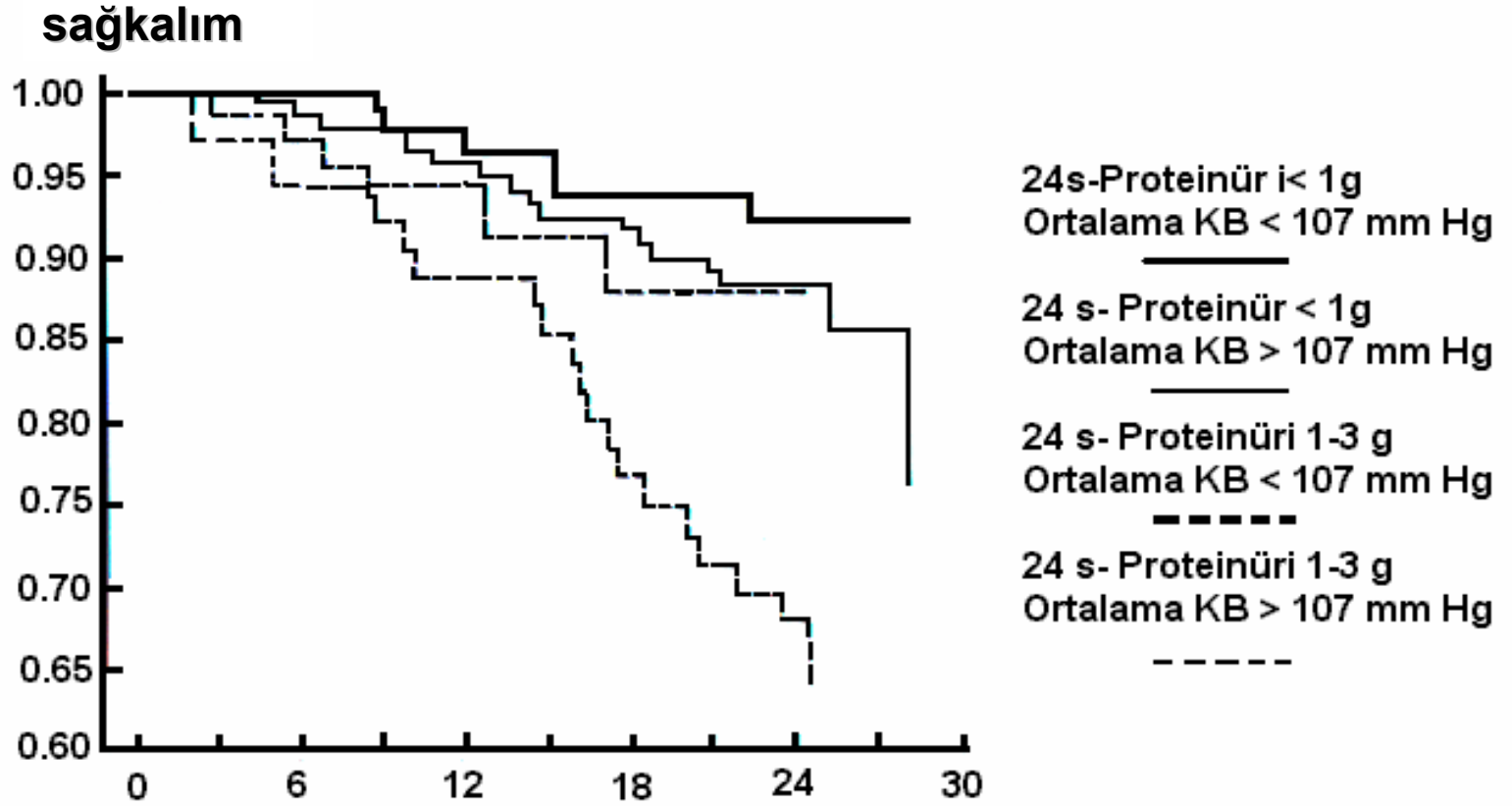
JNC 7 – Complete Version: Hypertension 42: 1206-1252, 2003.

Teo et al.: Lancet 368: 647-658, 2006.

Cornelissen et al.: Hypertension 46: 667-675, 2005.

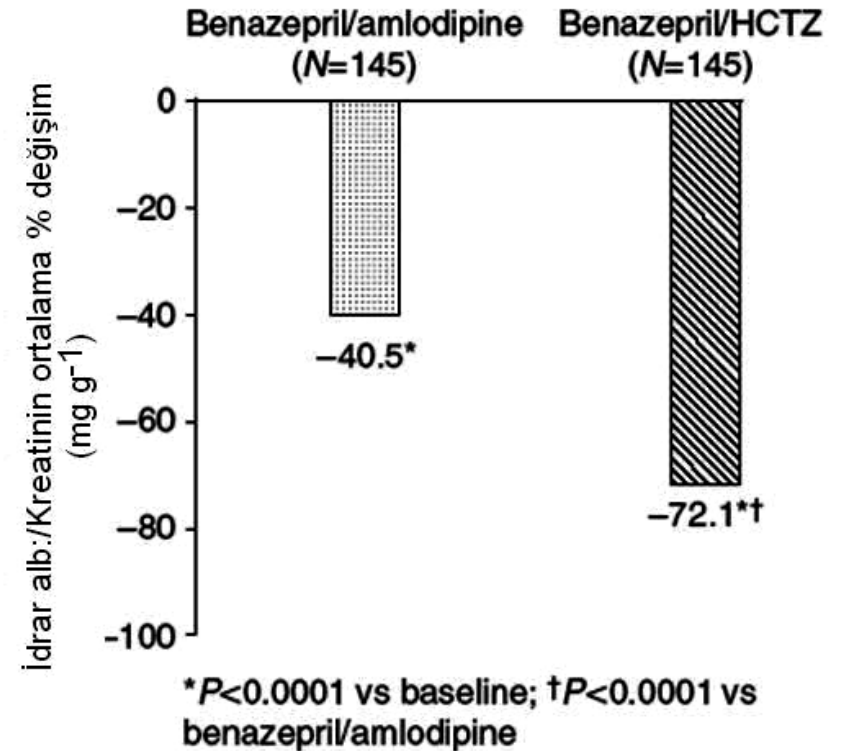
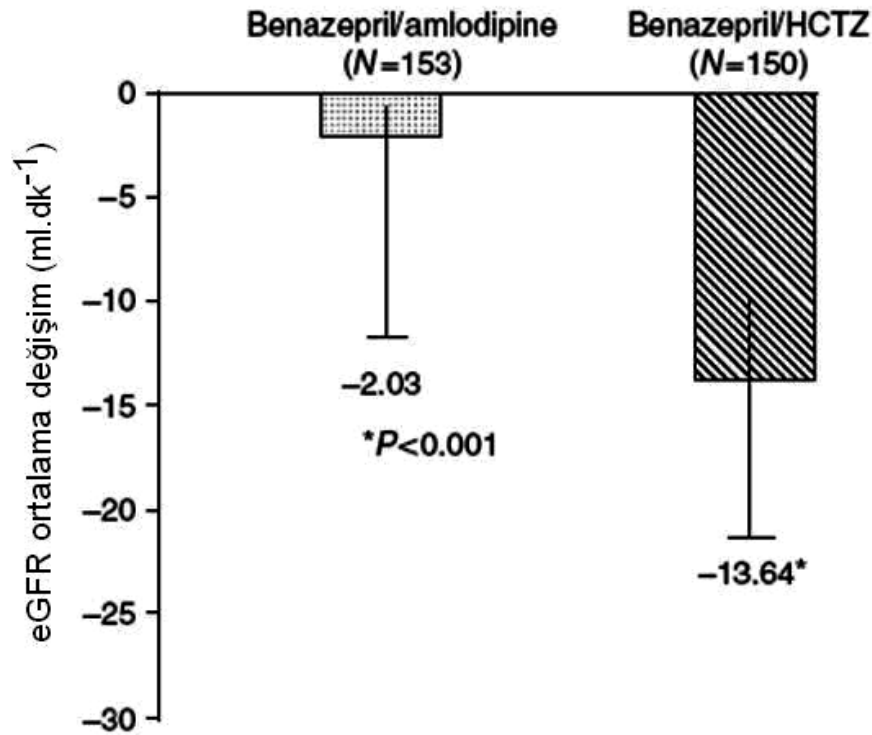
# Proteinüri-Kan Basıncı Sağkalımı Etkileyen Faktörler

*Morrell M. Avram. Renal Disease Progression and Management, 1999.*

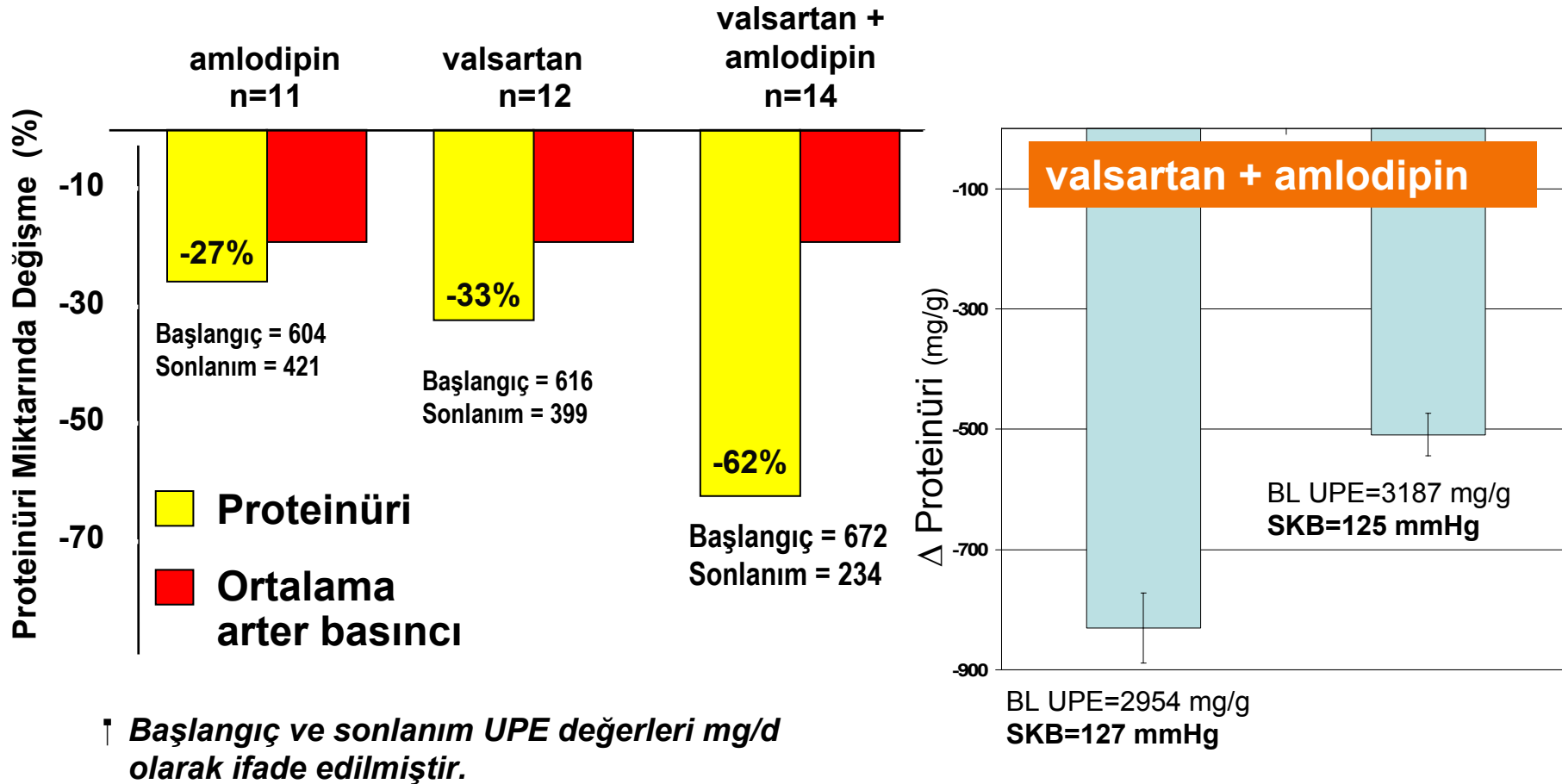




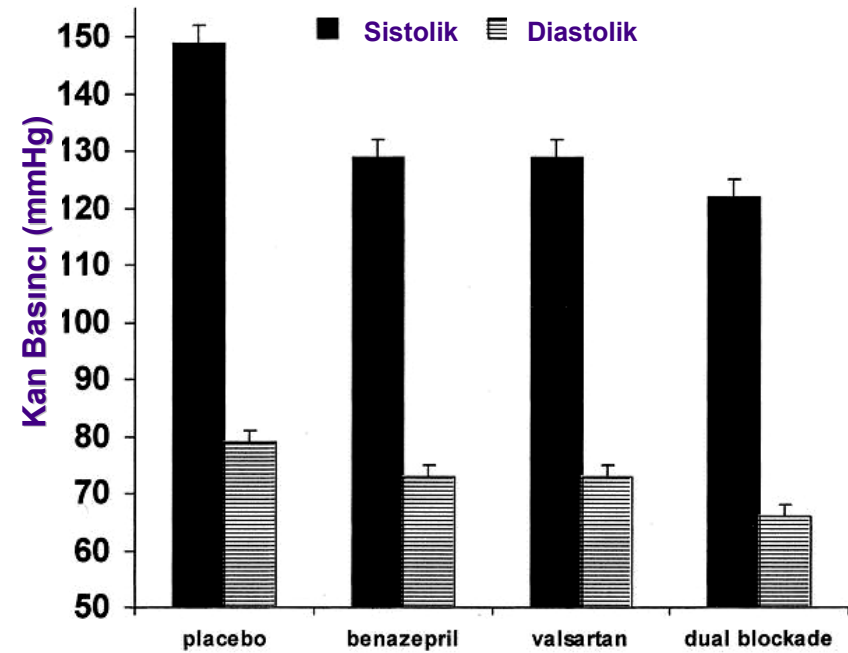
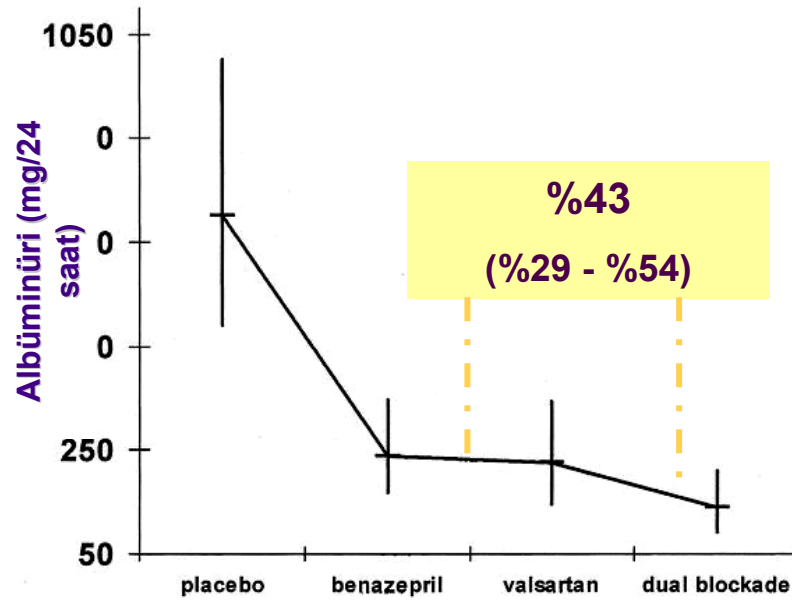
# RAS blokeri + Diüretik: Proteinüri Üzerine Etki



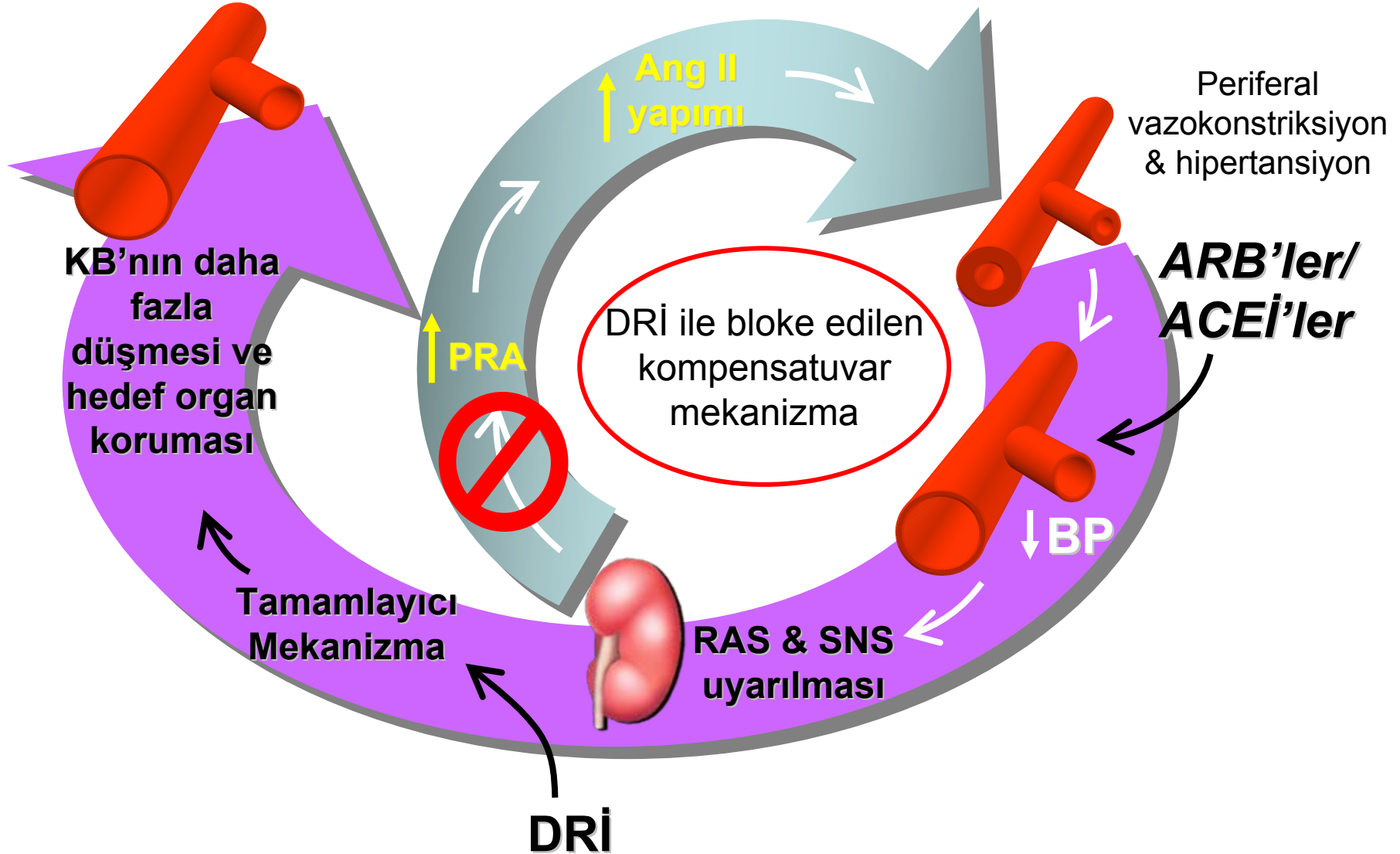
# Amlodipin + Valsartan: Proteinüri üzerine sinerjistik etkiye sahip



# ARB ve ACEi Birlikte Kullanılmaları



# Neden ARB/ACEI + DRI Kombinasyonu?



# Sonuç

- Hipertansiyon ve proteinürinin tedavisi renal hastalıkların morbidite ve mortalitesini azaltır.
- Hedef değerin  $>20/10$  mmHg aştığı durumlarda (*Evre 2 ve yüksek riske sahip Evre 1 hastalarında*), kombine droglar (%80-90 hastada etkili), monoterapiye (%40-60 hastada etkili) kıyasla daha etkilidir.
- Kombinasyonların birçoğu, etki mekanizmaları birbirine katkı sağlayan ilaçlar arasında düzenlenmiştir ► *RAS blokeri + diüretik, RAS blokeri + KKB*
- Riskli hasta gruplarında kan basıncındaki küçük düşmeler dahi önemli yararlar sağlar. Bu nedenle kaç ilaçla olursa olsun; KB'ı, hastanın tolere edebildiği maksimum düzeye indirilmelidir. ACEi ve ARB'lerin ek yararları (*antiproteinürik*), ancak KB'ı düşürülebilen hastalar için geçerlidir.
- Antihipertansiflerin tümü birlikte kullanılabilir. Ancak diüretikli ve kalsiyum kanal bloker'li kombinasyonlar, ACEi ve ARB'lerin kan basıncını düşürücü ve antiproteinürik etkisini artırır.
- Başarı ancak yaşam biçiminin değiştirilmesiyle ve etkin (*erken başlangıç, uygun kombinasyon*) bir tedavi ile sağlanabilir.