

# **KALSIYUM KANAL BLOKERLERİ VE RENAL KORUMA**

**Prof.Dr. Neslihan Seyrek  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nefroloji Bilim Dalı**

# Kalsiyum Antagonistlerinin Babası Albrecht Fleckenstein (1917- 1992 )

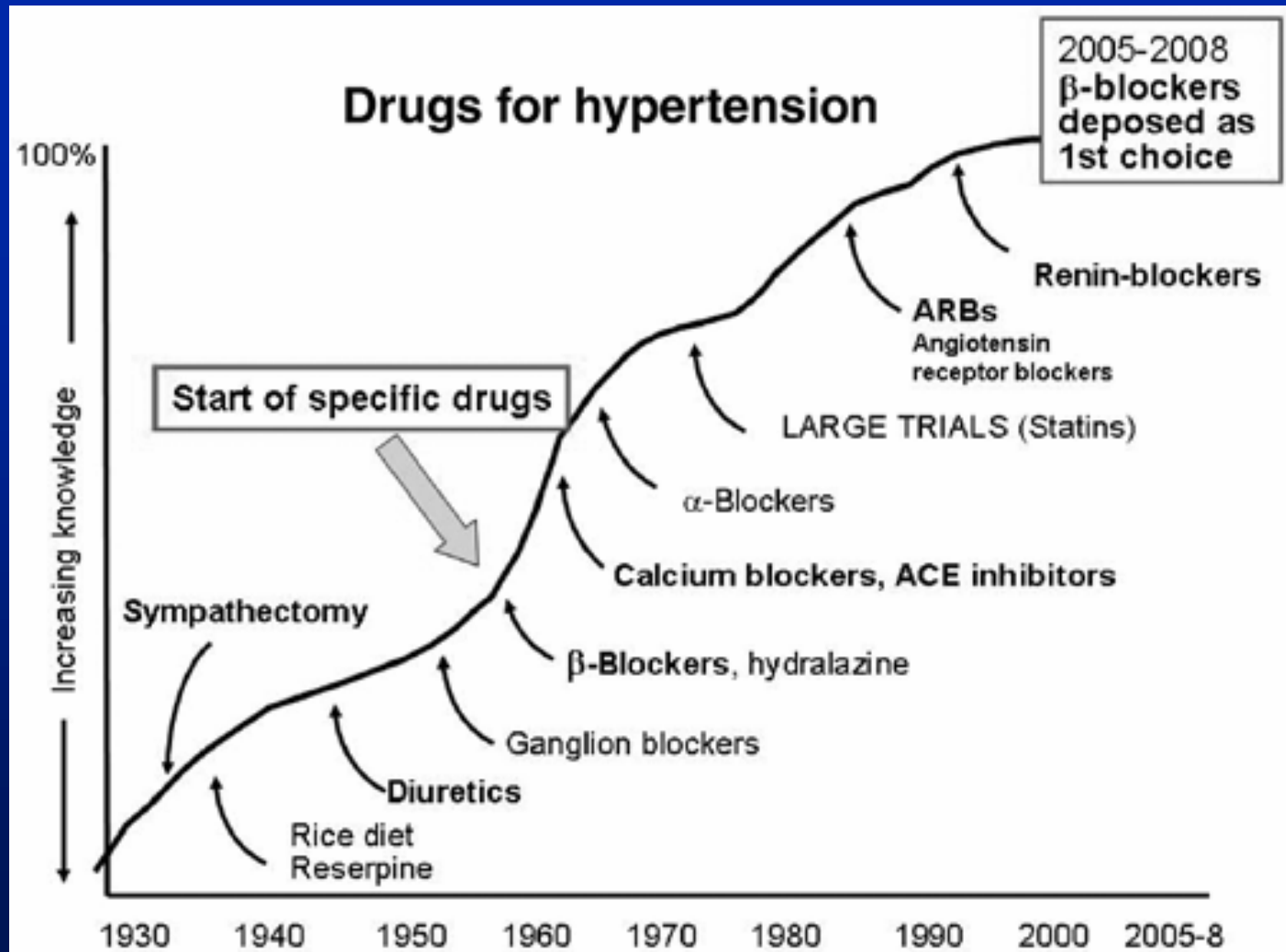
İlk olarak bulunan Verapamil (1963)  
Önceleri *kalsiyum antagonisti* denilirken  
Daha sonraları *kalsiyum kanal blokerleri* olarak  
benimsenmiş

1970 li yıllarda antianjinal  
1981 de Nifedipin antihipertansif olarak FDA  
onayı almış

Amerikada ve dünyada en çok kullanılan  
antihipertansiflerden ikinci sırada yer almaktadır  
( 1986-2000)

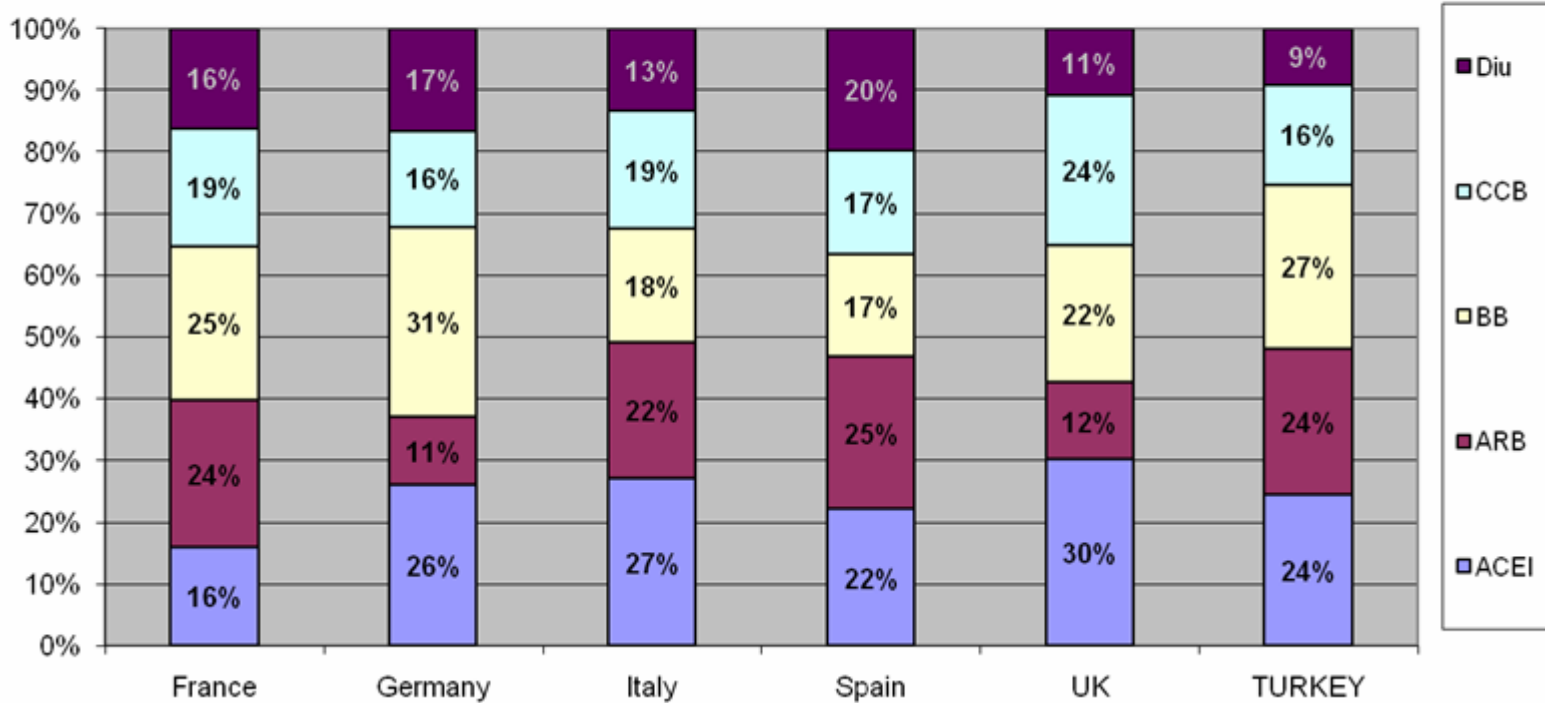


# Antihipertansiflerin Kullanımı



# Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Ülkemizde ve Avrupada kullanımı

2008 yılında Ülkelerde Grup Bazında Anti-Hipertansif ilaç Kullanımı (kutu) Dağılımı  
%



# Kalsiyum Kanal Blokerleri

## ■ VASKÜLER ETKİLİ SELEKTİF KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ

### ■ Dihidropiridin Deriveleri

- Amlodipin
- Felodipine
- Isradipine
- Nicardipine
- Nifedipine
- Nimodipine
- Nisoldipine
- Nitrendipine
- Lacidipine
- Nilvadipine
- Manidipine
- Barnidipine
- Lercanidipine
- Cilnidipine
- Benidipine
- Nifedipine kombinasyonları

## ■ SELEKTİF KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ İLE DİREKT KARDİYAK ETKİLİLER

### ■ Fenilalkilamin Deriveleri

- Verapamil
- Gallopamil
- Verapamil kombinasyonlar

### ■ Benzodiazepin Deriveleri

- Diltiazem

## ■ NON SELEKTİF KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ

### ■ Fenilalkilamin Deriveleri

- Fendiline
- Bepridil

### ■ Diğer nonselektif kalsiyum kanal blokerleri

- Lidoflazine
- Perhexiline

# Kalsiyum Kanal Blokerleri

- **Dihidropiridin grubu**

- nifedipine, amlodipine, felodipine, isradipine, nicardipine, nisoldipine, nitrendipin, lacidipin, lercadipin, barnidipin, benidipin

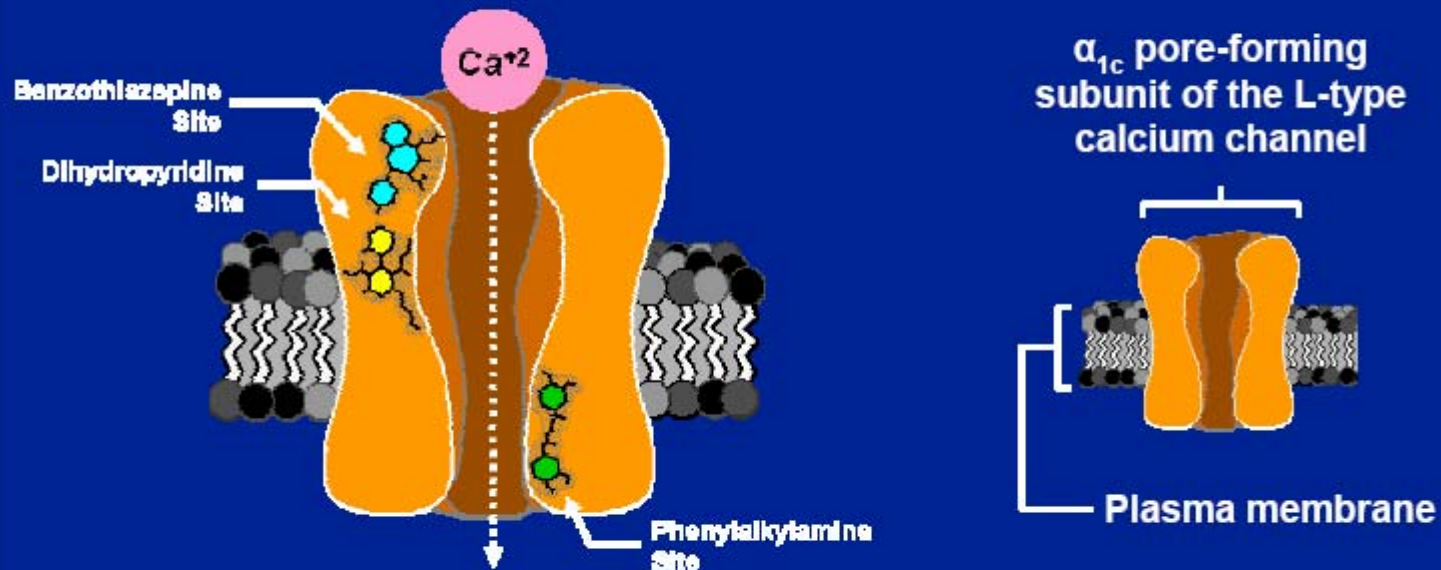
- **Non-dihidropiridin grubu**

- verapamil (fenilalkilamin),
- diltiazem (benzodiazepin)

# Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Etki Mekanizmaları

- Kalsiyum kanallarından kalsiyumun hücre içine girişini engelleyerek vasküler ve diğer düz kas hücrelerinin gevşemesini sağlarlar
- Kan basıncını arterioller düz kası gevşeterek ve periferik vasküler direnci azaltarak düşürürler
- Kalsiyum kanalları ( L-,T-,N-,P/Q )heterojen yapıdadır ve kimyasal olarak heterojen kalsiyum kanal blokerleri ile kenetlenirler
- Kalpte sinoatrial ve atrioventriküler nodal hücreler kalsiyuma duyarlıdır.Nondihiropiridin gurubu KKB leri negatif inotropik ve kronotropik etkilerde oluşturabilir

# Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Kalsiyum Kanalında Bağlandığı Yer



Triggle DJ. *Cell Mol Neurobiol.* 2003;23(3):293-303.

Abermethyl DR and Schwartz JB. *New Engl J Med.* 1999;341(19):1447-1457.

Slide Source  
HypertensionOnline  
[www.hypertensiononline.org](http://www.hypertensiononline.org)



# Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Farmakokinetiği

Ajan	Oral Absorbsiyon (%)	Bioyararlanım (%)	Protein Bađlanma (%)	Eliminasyon Yarı-Ömür (h)
Verapamil	>90	10-35	83-92	2.8-6.3*
Diltiazem	>90	41-67	77-80	3.5-7
Nifedipine	>90	45-86	92-98	1.9-5.8
Nicardipine	-100	35	>95	2-4
Isradipine	>90	15-24	>95	8-9
Felodipine	-100	20	>99	11-16
Amlodipine	>90	64-90	97-99	30-50

# Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Hemodinamik Etkileri

Etki	Verapamil	Diltiazem	Nifedipine
Periferik vazodilatasyon	↑	↑	↑↑
Koroner vazodilatasyon	↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Preload	0	0	0/
Afterload	↓↓	↓↓	↓↓↓
Kontraktilite	↓↓	0/↓	↑/↓ *
Kalp Atımı	0/↓	↓	↑/0
AV bileşke	↓↓	↓	0

# Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Yan Etkileri

	Diltiazem	Verapamil	Dihidropiridin
Genel	0-3%	10-14%	9-39%
Hipotansiyon	++	++	+++
Başıağrısı	0	+	+++
Periferik Ödem	++	++	+++
Kabızlık	0	++	0
KY etki	0	+	0
AV blok	+	++	0
B Blokerler ile blok yapanlar	+	++	0

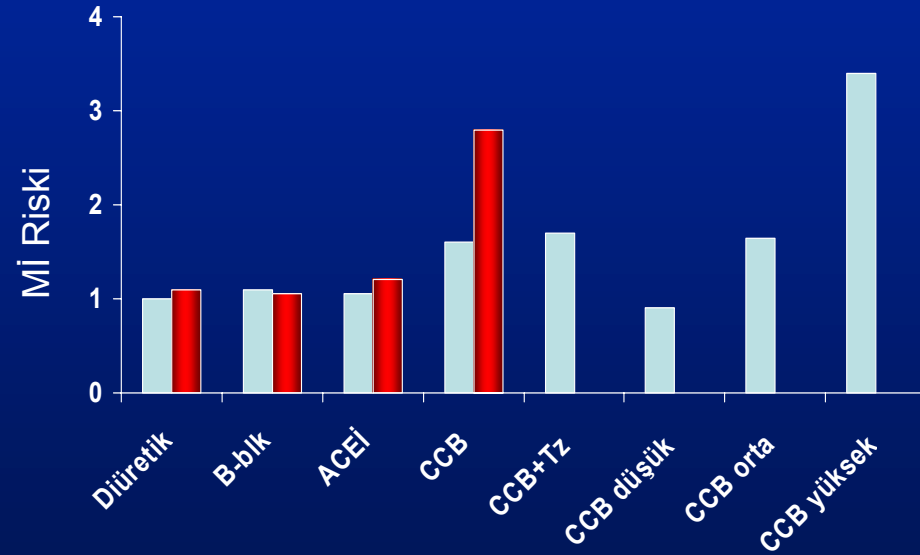
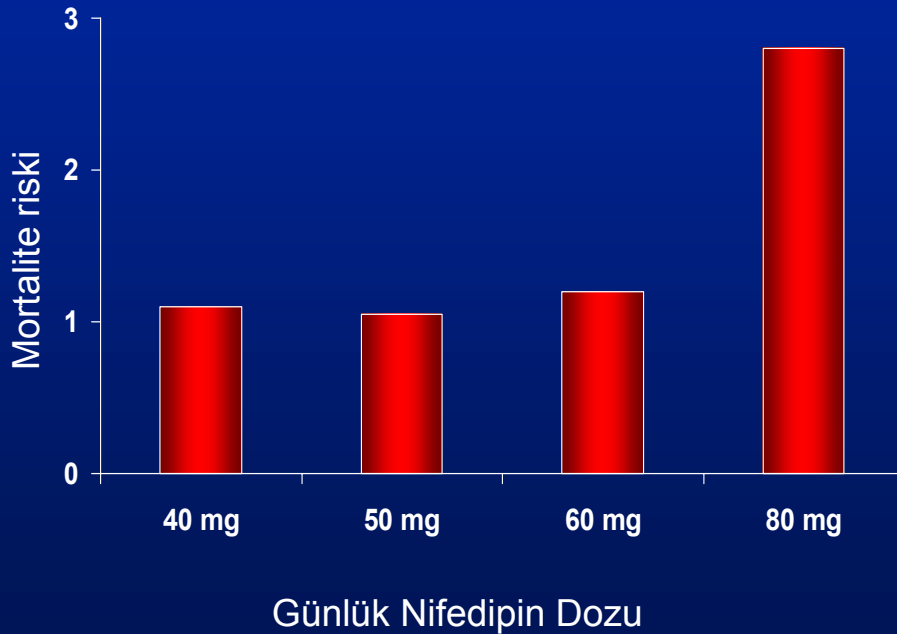
# Kısa Etkili Kalsiyum Kanal Blokerlerinin İstenmeyen Olası Kardiyak Etkileri

Mekanizma	Kısa etkili nifedipin	Uzun etkili ajanlar
Proiskemik etki	+/-	-
Negatif inotropik etki	+	+/-
Ritim üzerine etki	?	-
Belirgin hipotansiyon	+	-
Sempatik aktivitede refleks ↑	+	-
Prohemorajik etkiler	?	-

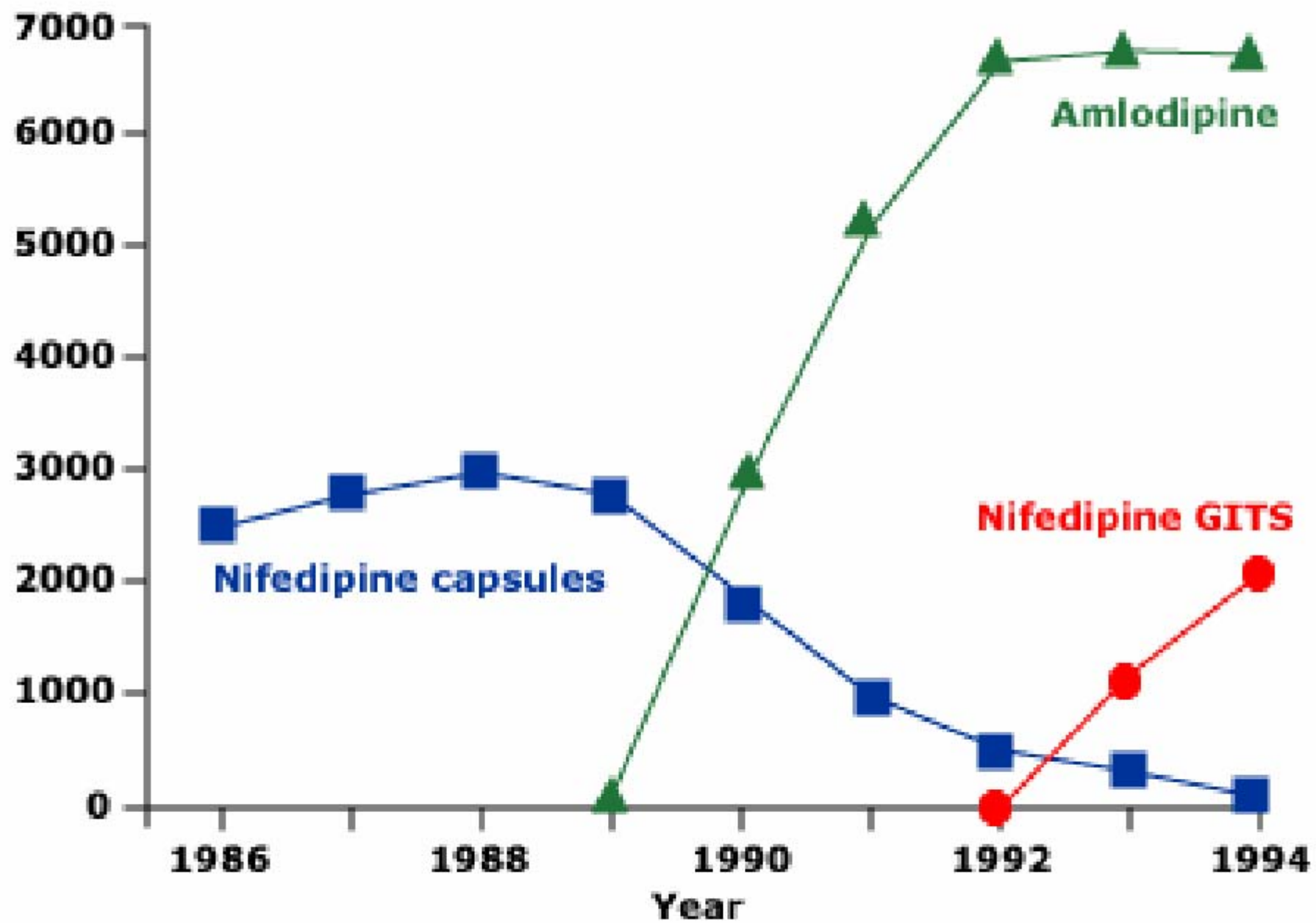
# Akut miyokard infarktüsü sonrası mortalite artışı

Miyokard infarktüsünün hemen sonrası dönemde yüksek dozlarda kısa-etkili nifedipin kullanımı mortaliteyi artırabilir

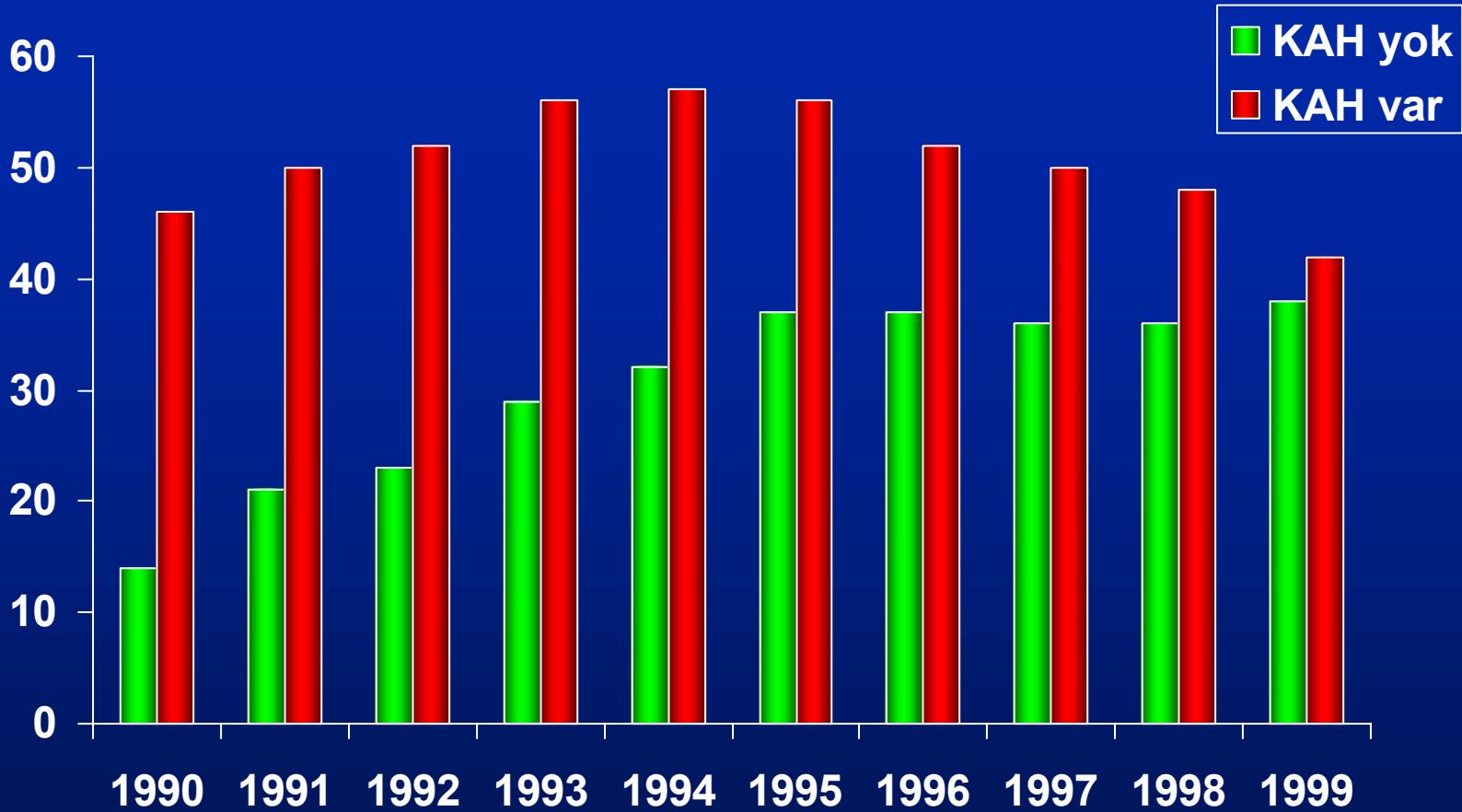
$\geq 80$  mg/gün dozlar ile relatif mortalite riski 2.83 kat fazla



New prescriptions (x 1000)



# Kalsiyum kanal blokerleri reçete edilme oranları



1990-1999 arası kalsiyum kanal blokerlerinin kullanım yüzdesi

## Kanıtlanmamış Yan Etkileri: GİS kanama ve Kanser

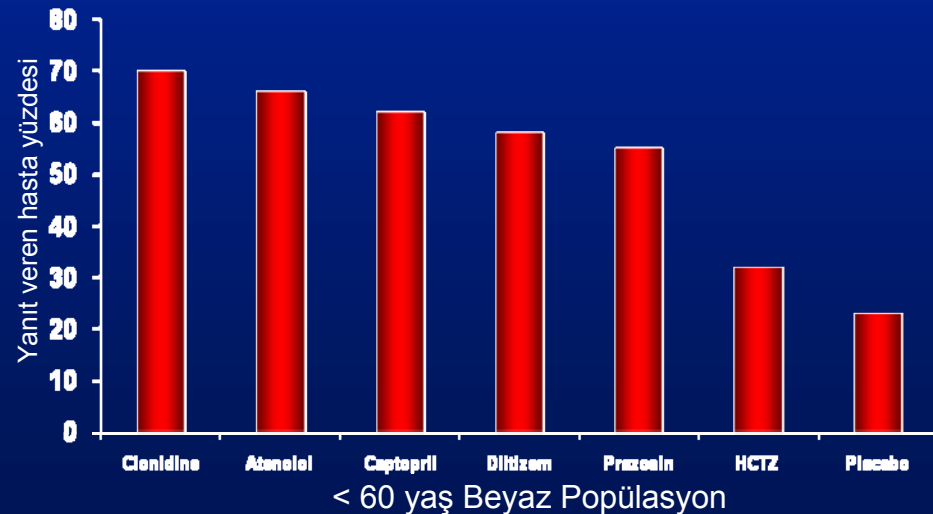
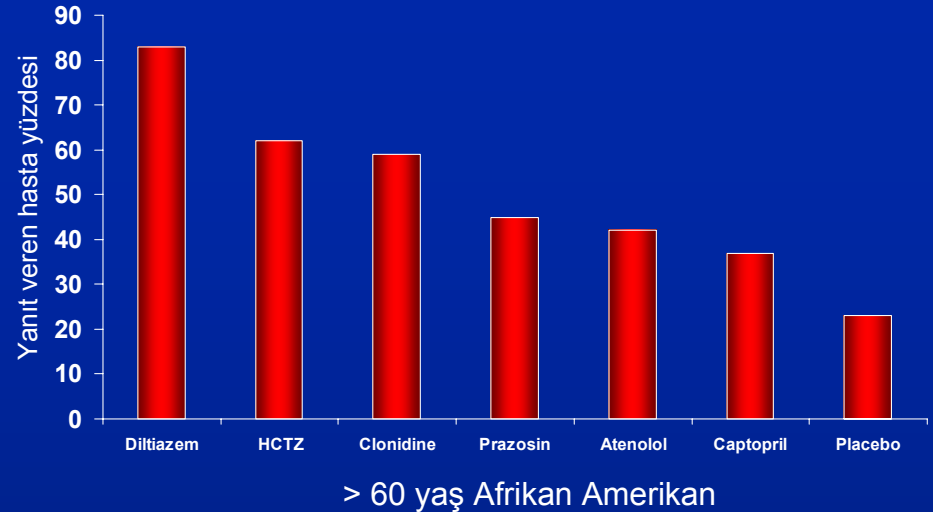
- Kısa etkili verapamil ve diltiazem → GİS kanama
- Kısa etkili Verapamil ve Nifedipin → kanser ↑



# Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Etkinliđi

- Diyastolik KB 95-109, 1292 hasta
- Randomize çift-kör plasebo kontrollü çalışma
  - Hidroklorotiyazid 12.5-50 mg/gün
  - Atenolol 25-100 mg/gün
  - Prazosin 2-10 mg/gün 2 kez
  - Yavaş salınlımlı diltiazem 60-180 mg/günde 2 kez
  - Kaptopril 1.5-50 mg/günde 2 kez
  - Kionidin 0.1-0.3 mg/günde 2 kez

Yanıtlarda çok fazla farklılık yok  
Hidroklorotiyazidlerde en az



# SYST-EUR

(Systolic Hypertension in Europe)

4695 Hasta  
Yaş  $\geq$  60 (Ortalama: 72)  
SKB: 16-219 mmHg, DKB:  $<$ 95 mmHg

Aktif Tedavi (n=2398)  
Nitrendipin 10-40 mg  
 $\pm$  Enalapril 5-20 mg  
 $\pm$ HCTZ 12.5-25 mg

Plasebo (n=2297)

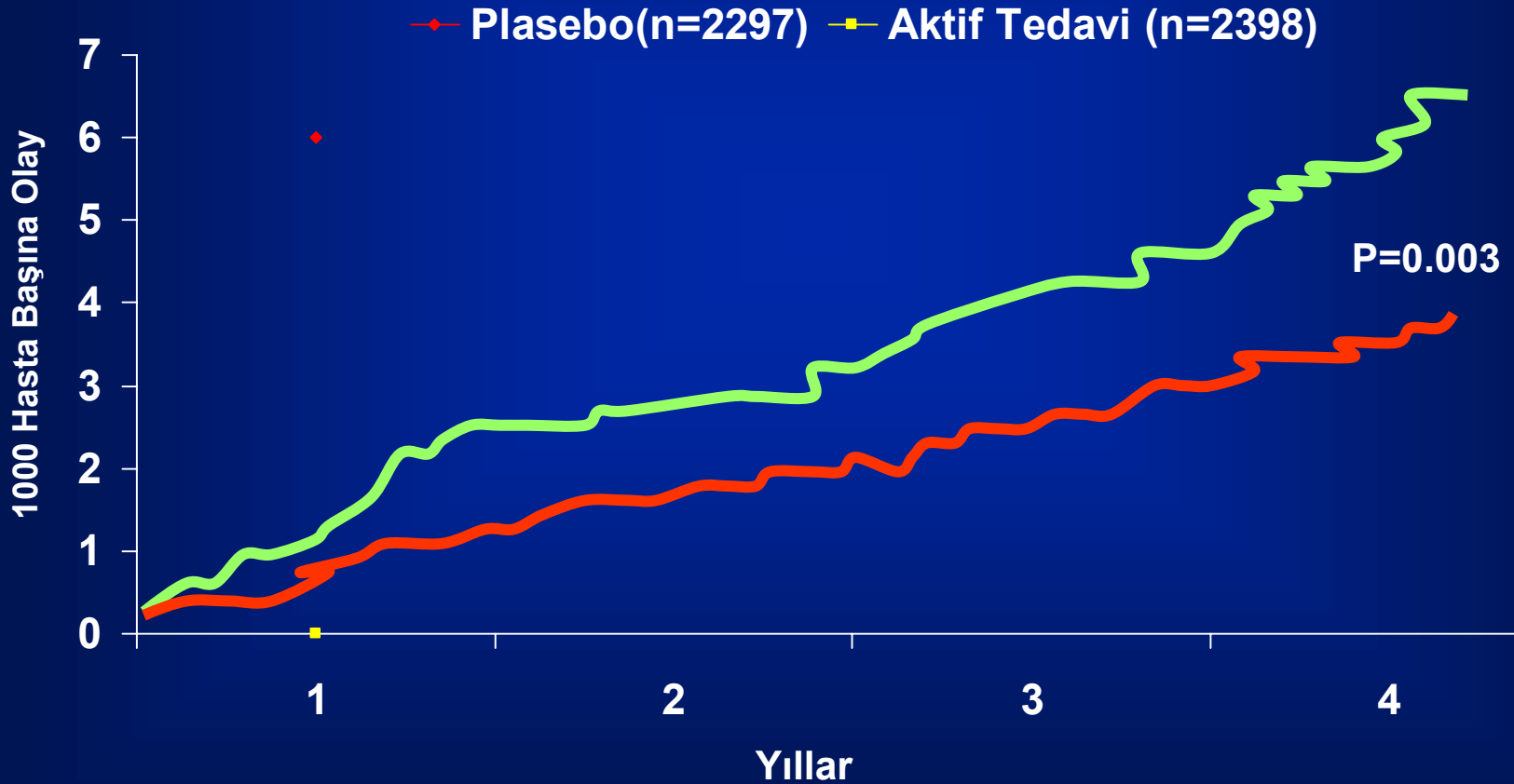
Çalışma Süresi : 2 Yıl)

Primer Sonlanım Noktası: Ölümcül ve ölümcül olmayan inme

# SYST-EUR

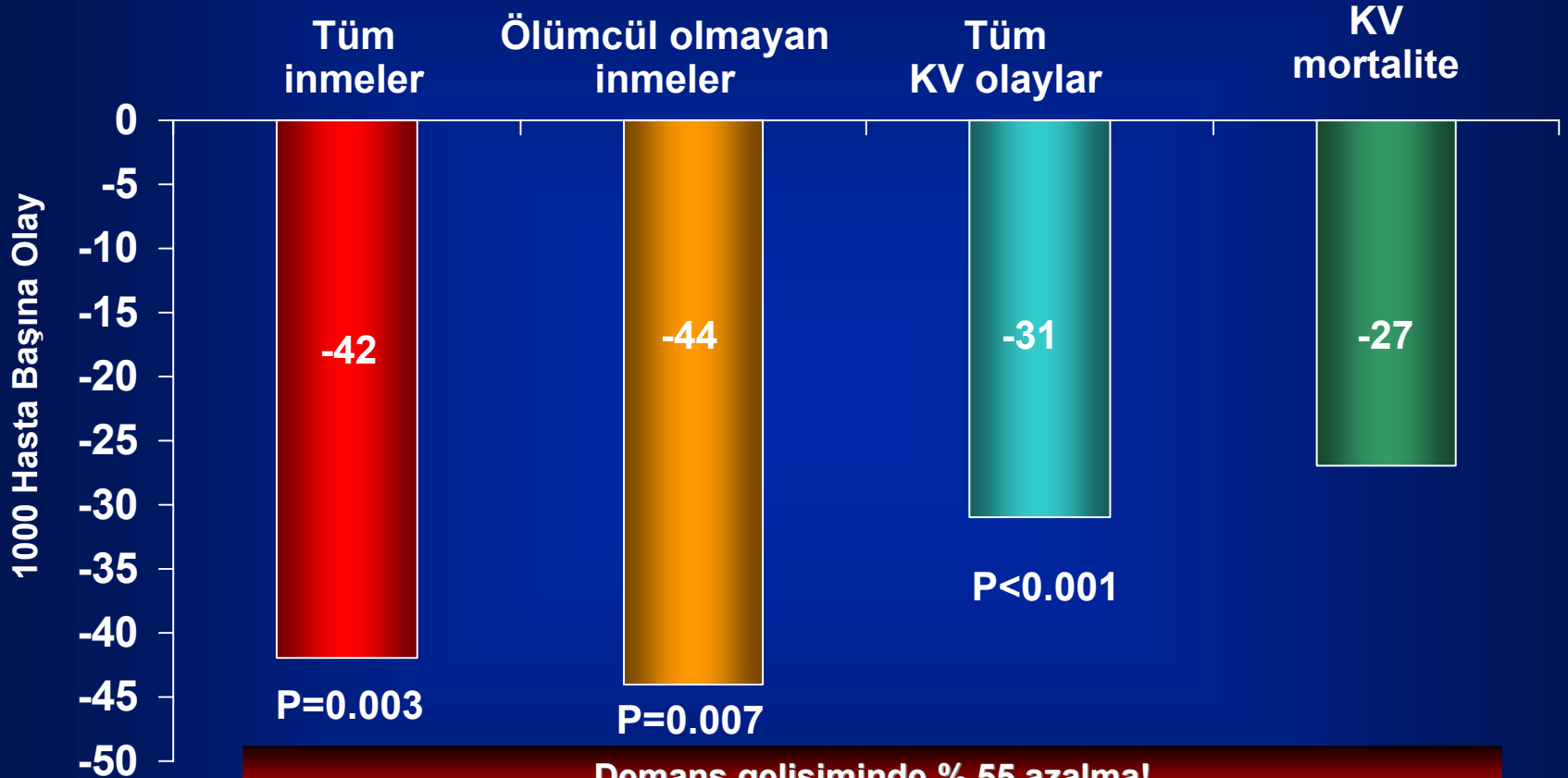
(Systolic Hypertension in Europe)

## Ölümcül ve Ölümcül Olmayan İnme



# SYST-EUR

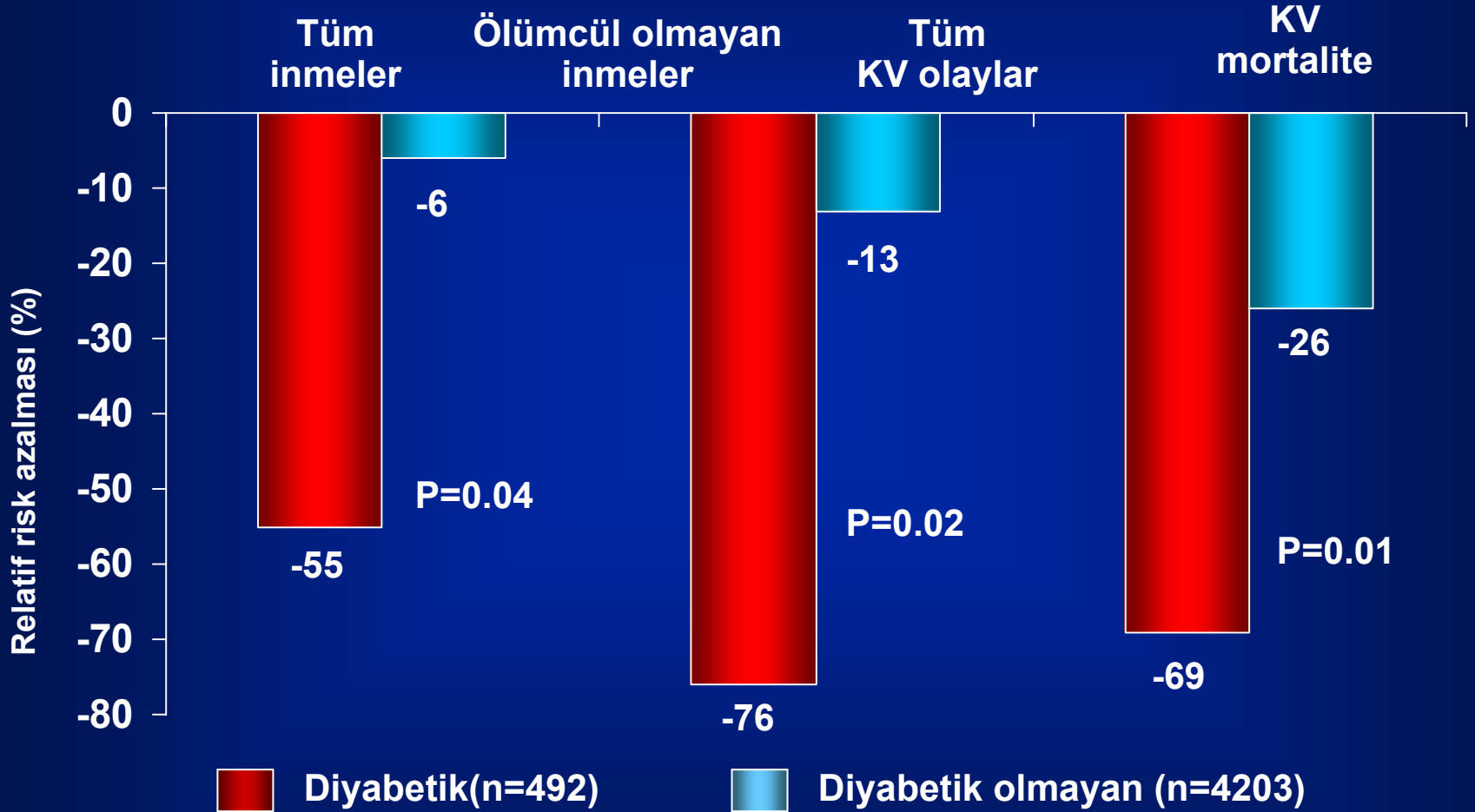
(Systolic Hypertension in Europe)



**Demans gelişiminde % 55 azalma!**  
1000 hastanın 5 yıl boyunca tedavisi ile 20 hastada demans gelişimi önlenir

# SYST-EUR

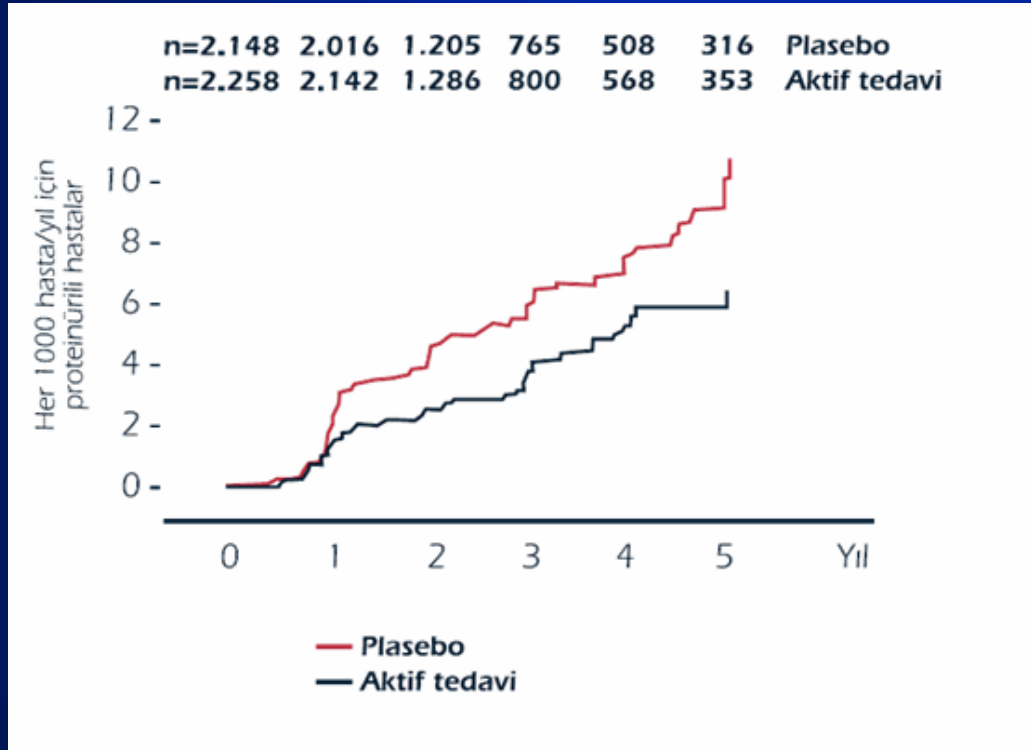
(Systolic Hypertension in Europe)



# SYST-EUR Diyabet – Renal Koruma

Böbrek yetmezliği insidansında %64 azalma (p=0.04)

Proteinüri insidansında %33 azalma (p=0.03)



# SYST-CHINA

(Systolic Hypertension in China)

2394 Hasta  
Yaş  $\geq$  60 (Ortalama: 66)  
SKB: 160-219 mmHg, DKB: <95 mmHg

Aktif Tedavi (n=1253)  
Nitrendipin 10-40 mg  
 $\pm$  Kaptopril 12.5-50 mg  
 $\pm$ HCTZ 12.5-25 mg

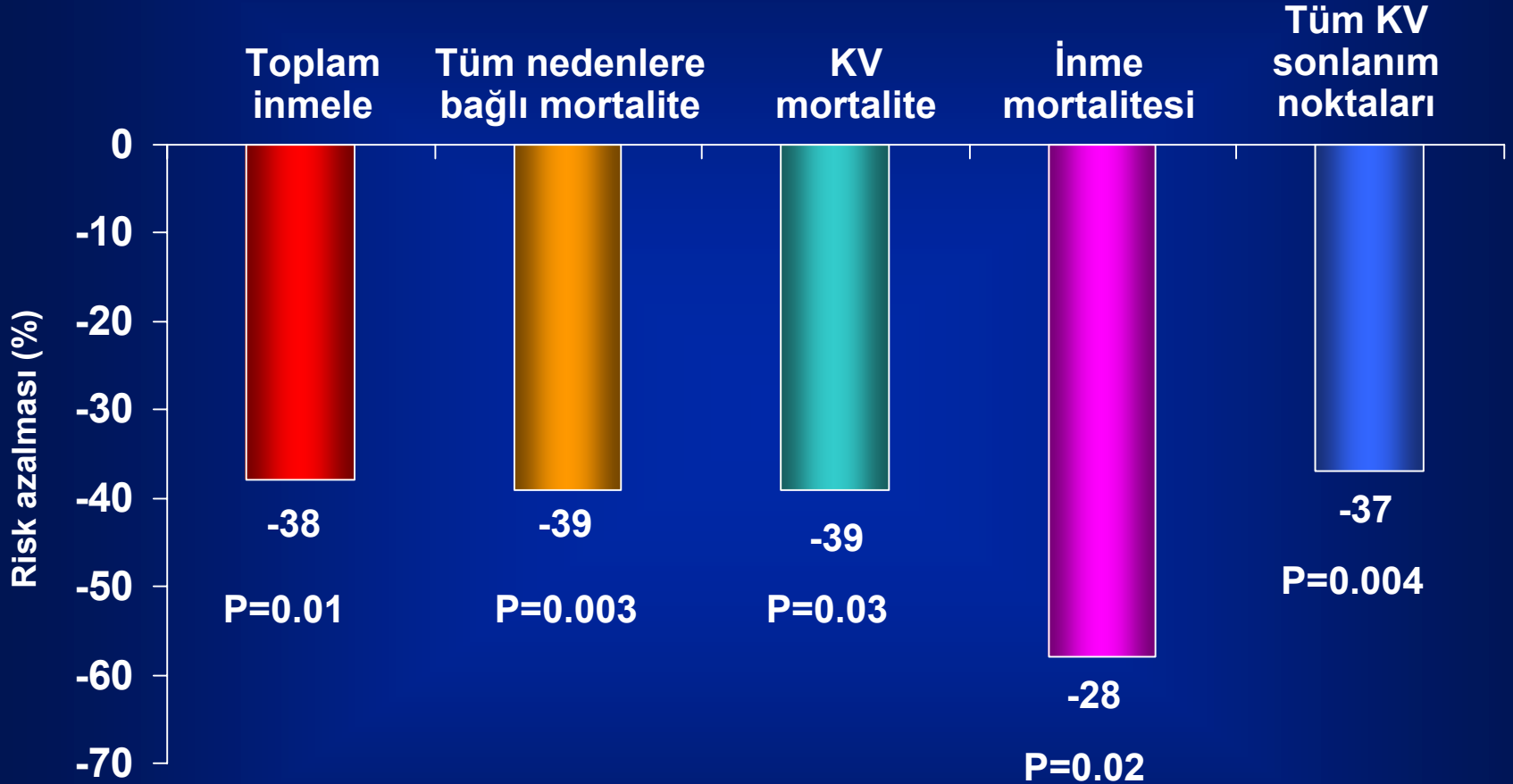
Plasebo (n=1141)

Takip Süresi : 4 Yıl)

Primer Sonlanım Noktası: Ölümcül ve ölümcül olmayan inme

# SYST-CHINA

(Systolic Hypertension in China)





# STOP Hypertension-2

(Swedish Trial in Older Patients with Hypertension)



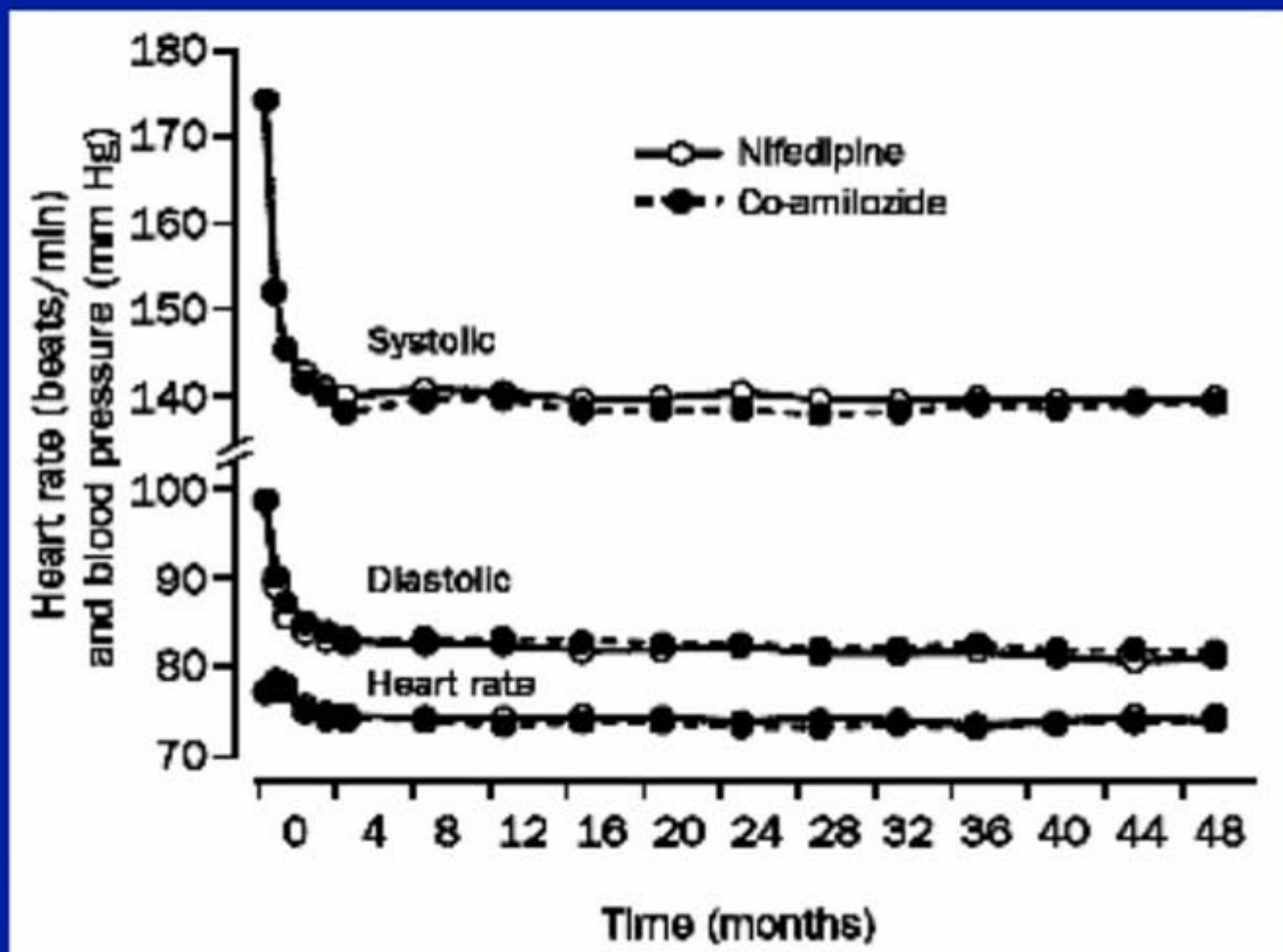
# INSIGHT

(The International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment)

- **Prospektif, randomize, çift-kör çalışma**
- **Yaş: 55-80**
- **Hipertansif (KB  $\geq$  150/95 mmHg veya SKB  $\geq$  160 mmHg)**
- **En az bir kardiyovasküler risk faktörü olan hastalar**
- **6321 hasta**
  - **Nifedipin GITS 30 mg (n=3164)**
  - **HCTZ 25 m + Amilorid 2.5 mg (n= 3164)**
- **Primer Sonlanım Noktası: KV ölüm, Mİ, kalp yetersizliği veya inme**

# INSIGHT

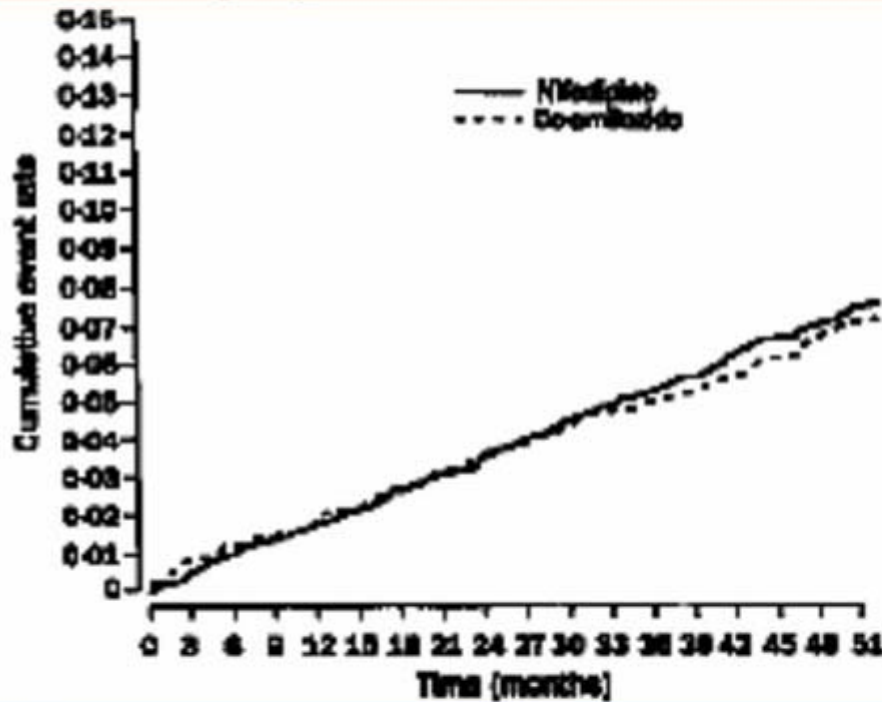
(The International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment)



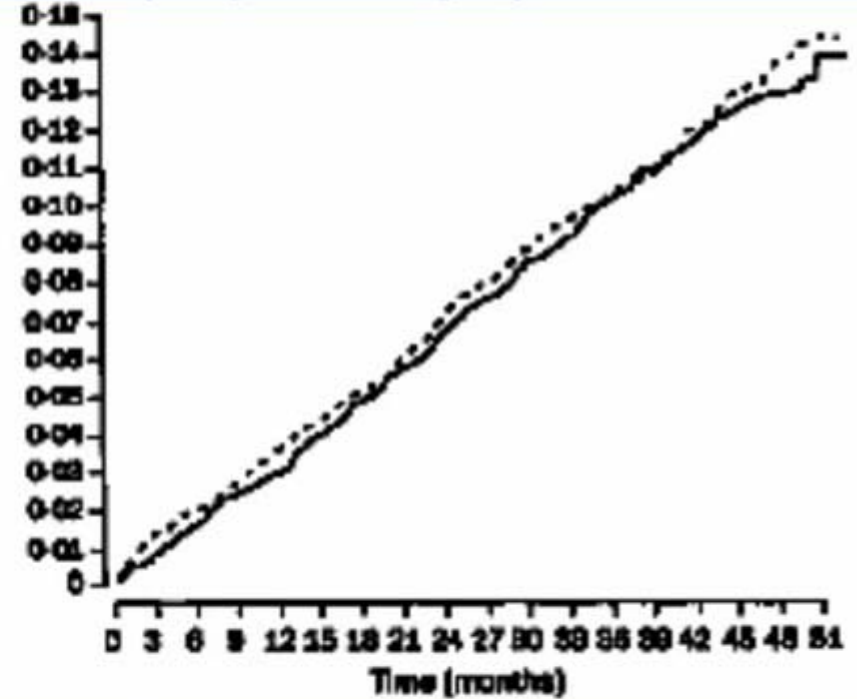
# INSIGHT

(The International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment)

## Prime Sonlanım Noktaları



## Primer ve Sekonder Sonlanım Noktaları



Primer Sonlanım Noktaları: Ölüm, Mi, kalp yetersizliği veya inme  
Sekonder Sonlanım Noktaları: Toplam mortalite, vasküler nedenlere bağlı ölüm, ölümcül olmayan vasküler olaylar, geçici iskemik atak, böbrek

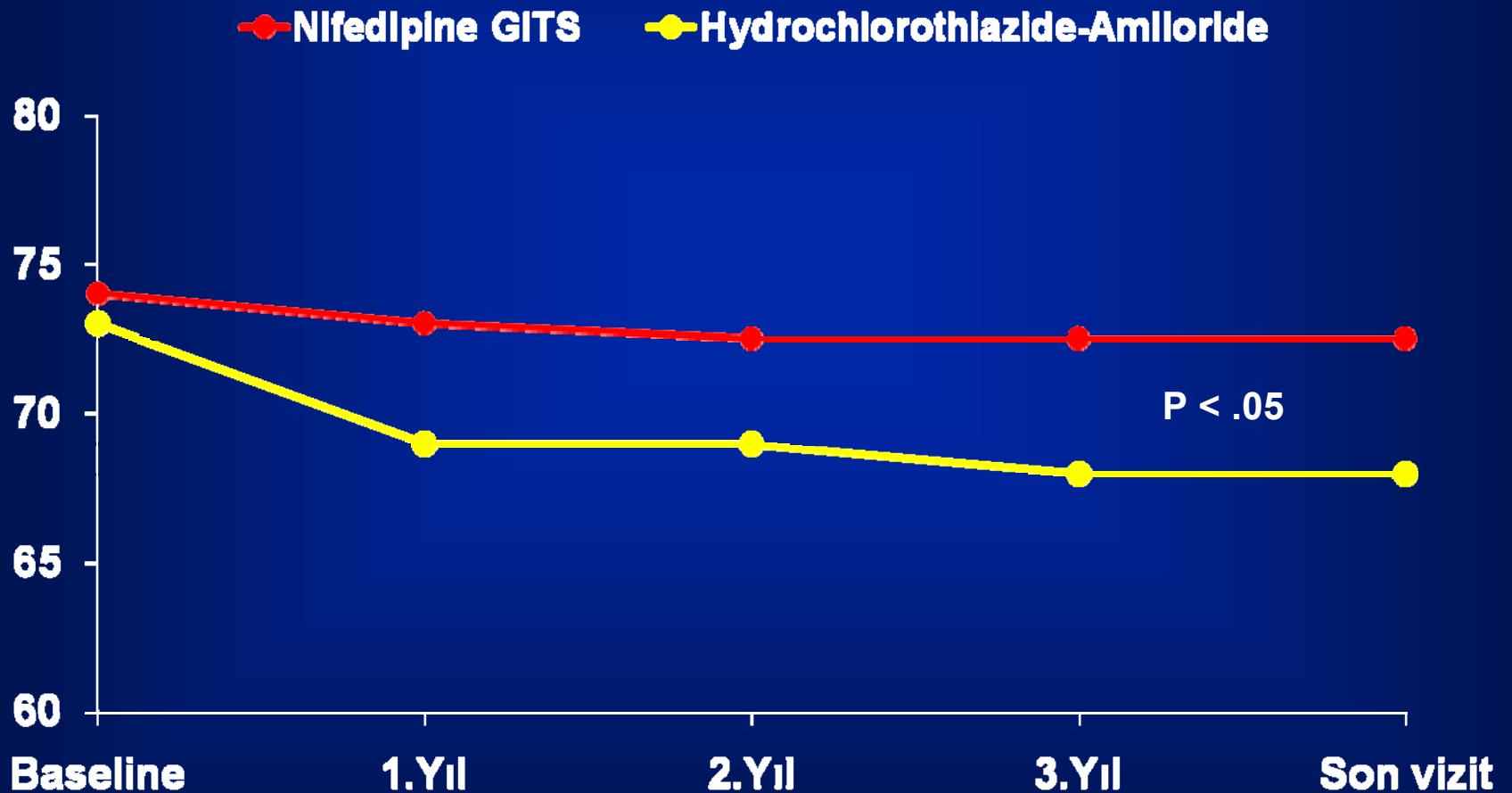
# INSIGHT

(The International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment)

	Nifedipine (n=3157)		Co-amilozide (n=3164)		p
	N (%)	Number of patients withdrawn	N (%)	Number of patients withdrawn	
<b>Metabolic adverse events</b>					
Hypokalaemia	61 (1.9 %)	0	195 (6.2 %)	8	< 0.0001
Hyponatraemia	8	0	61 (1.9 %)	12	< 0.0001
Hyperlipidaemia	127 (4.0 %)	0	202 (6.3 %)	0	< 0.0001
Hyperglycaemia	178 (5.6 %)	0	244 (7.7 %)	4	0.001
Hyperuricaemia	40 (1.3 %)	3	201 (6.4 %)	1	<0.0001
Impaired renal function	58 (1.8 %)	3	144 (4.6 %)	18	<0.0001

# INSIGHT

(The International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment)

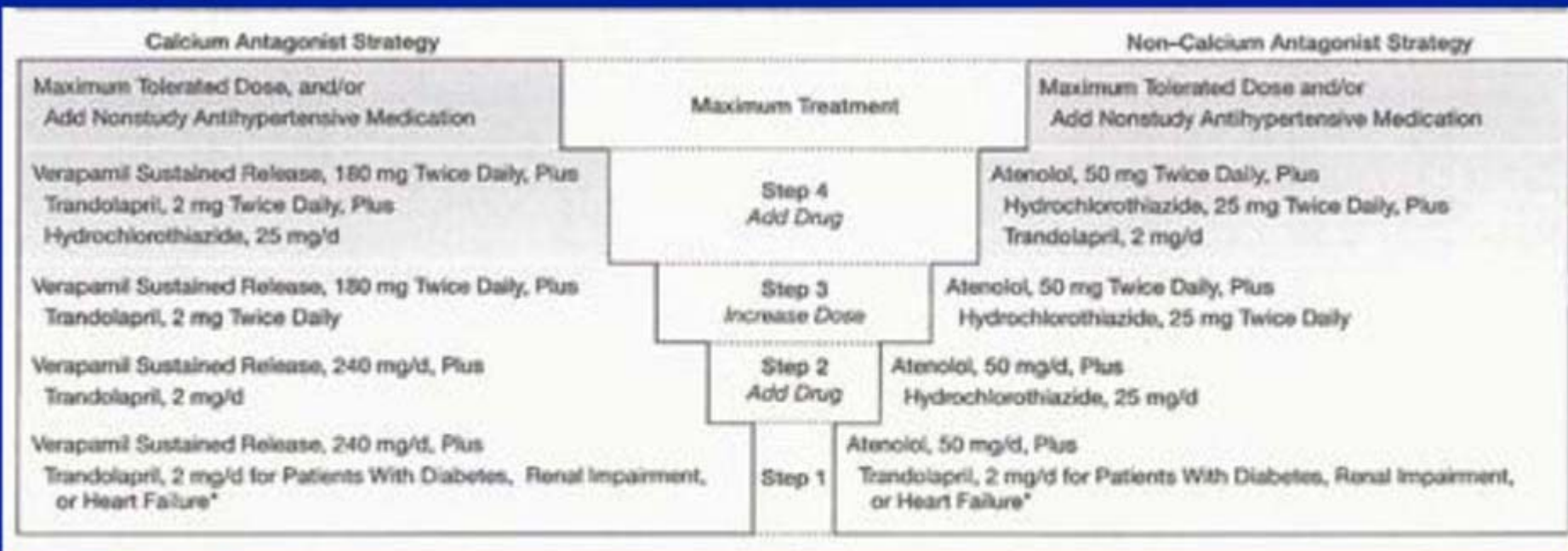


# INVEST

## (International Verapamil-Trandolapril Study)

Hipertansiyonu ve koroner arter hastalığı olan 22,576 hasta (yaş  $\geq 50$ )

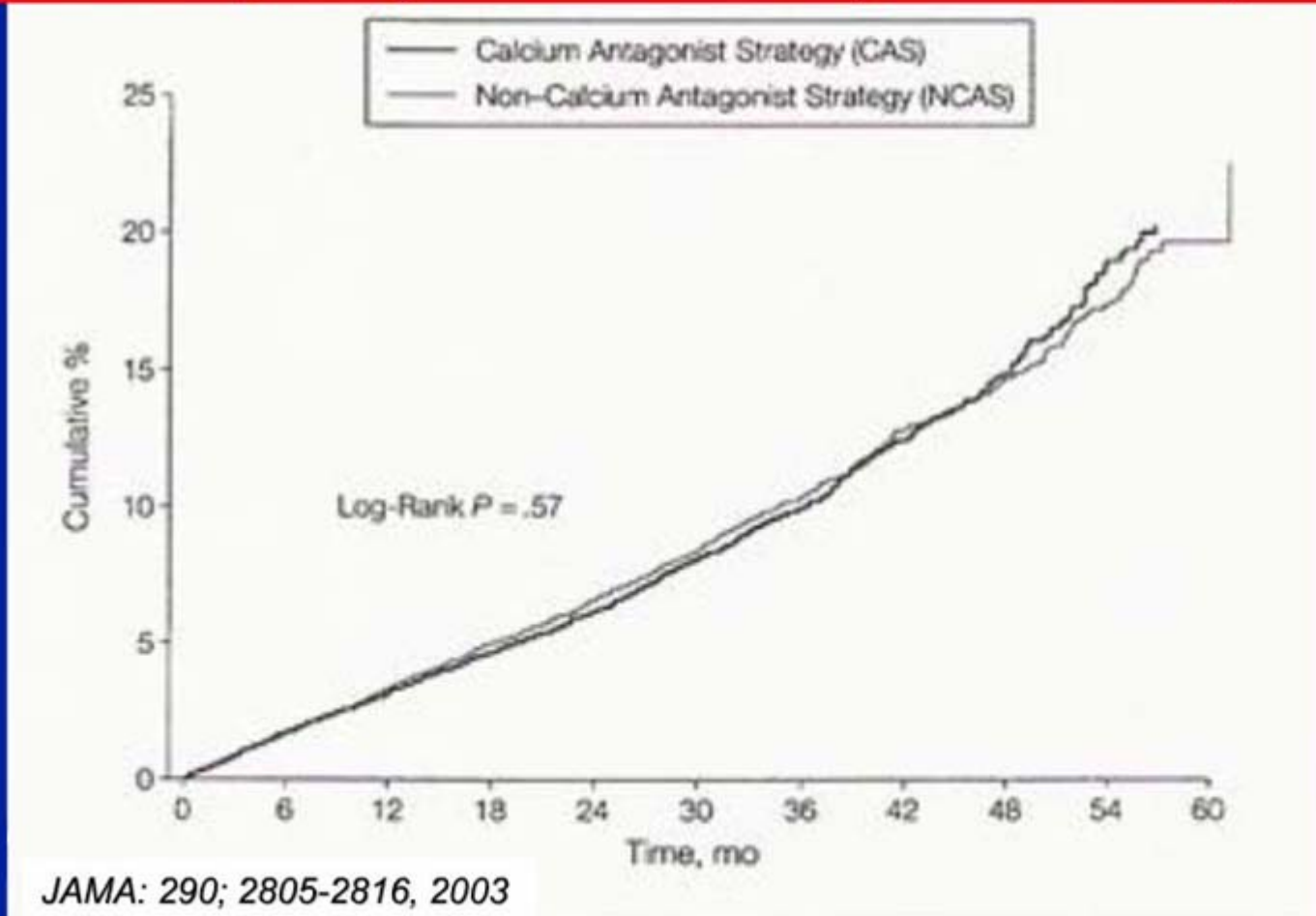
AMAÇ: Kalsiyum antagonisti içeren tedaviyi alan hastalar ile kalsiyum antagonisti içermeyen tedaviyi alan hastaların morbidite ve mortalitesini karşılaştırmak



# INVEST

## (International Verapamil-Trandolapril Study)

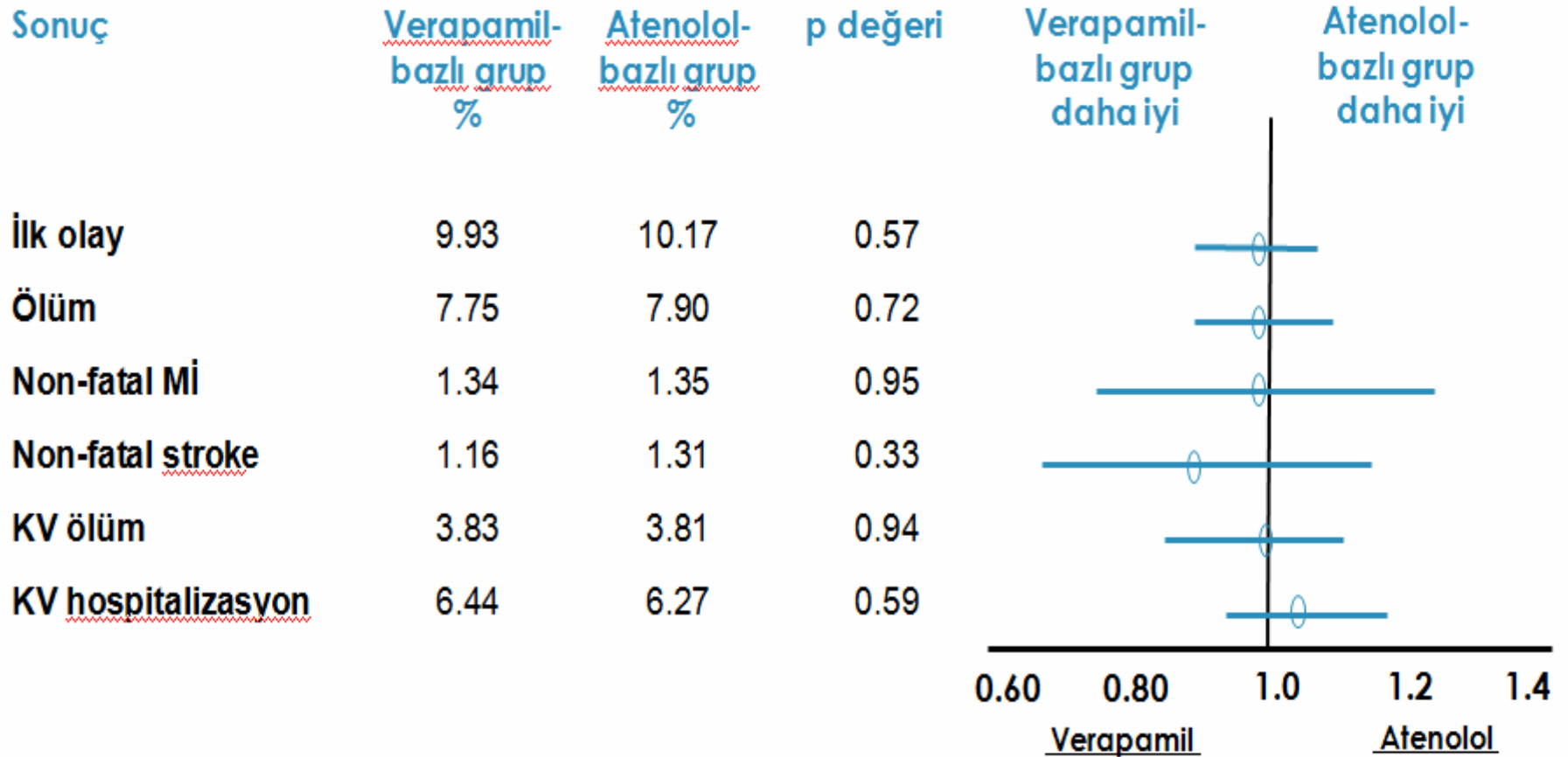
Primer Sonlanım Noktaları: Tüm nedenlere bağlı ölümler, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü veya ölümcül olmayan inme





# INVEST Çalışması

## INVEST: Primer ve sekonder sonlanım noktası sonuçları



# ALLHAT Çalışmasının Tasarımı

## Yüksek riskli Hipertansif Hastalar

SKB >140 mm Hg ± DKB >90 mm Hg  
veya Hipertansiyon için tedavi görüp  
ek bir KAH riski olan  
Hastalar >55 yaş üstü

## Randomizasyon

- Klortalidon 12.5-25 mg/g
- Amlodipin 2.5-10 mg/g
- Lizinopril 10-40 mg/g
- Doxazosin 2-8 mg/g

Lipid düşürücü tedaviye  
Uygun hastalar

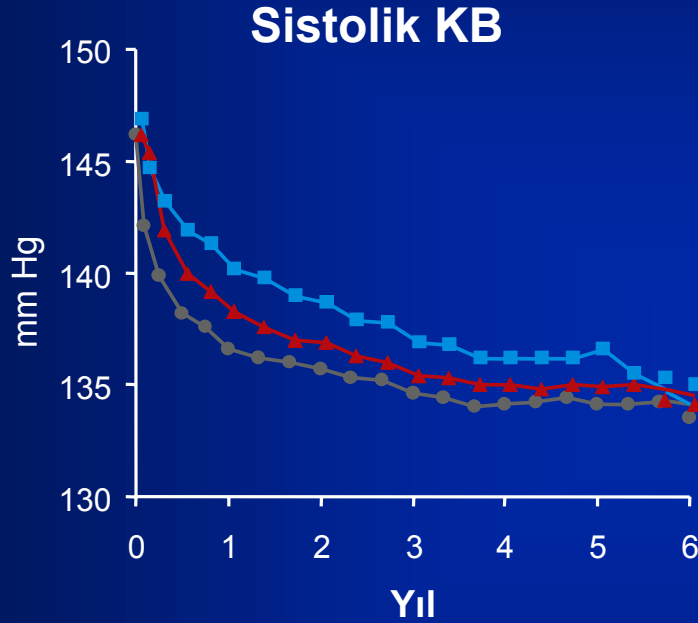
Lipid düşürücü tedaviye  
Uygun olmayan hastalar

Pravastatin

Geleneksel tedavi

**KAH nedeniyle ölüme kadar veya çalışma sonuna kadar takip  
(ortalama 4.9 yıl)**

# ALLHAT Çalışmasında Kan Basıncı Kontrolleri

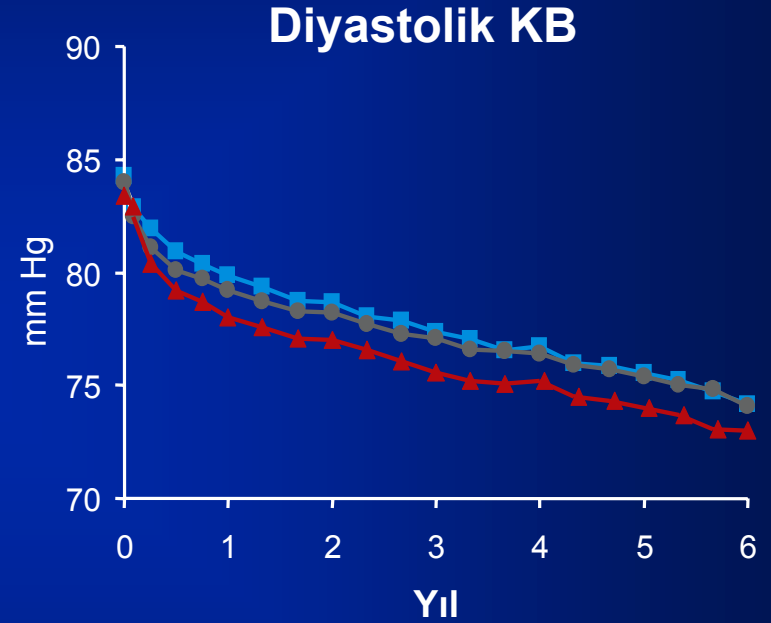


● Klortalidon

▲ Amlodipin

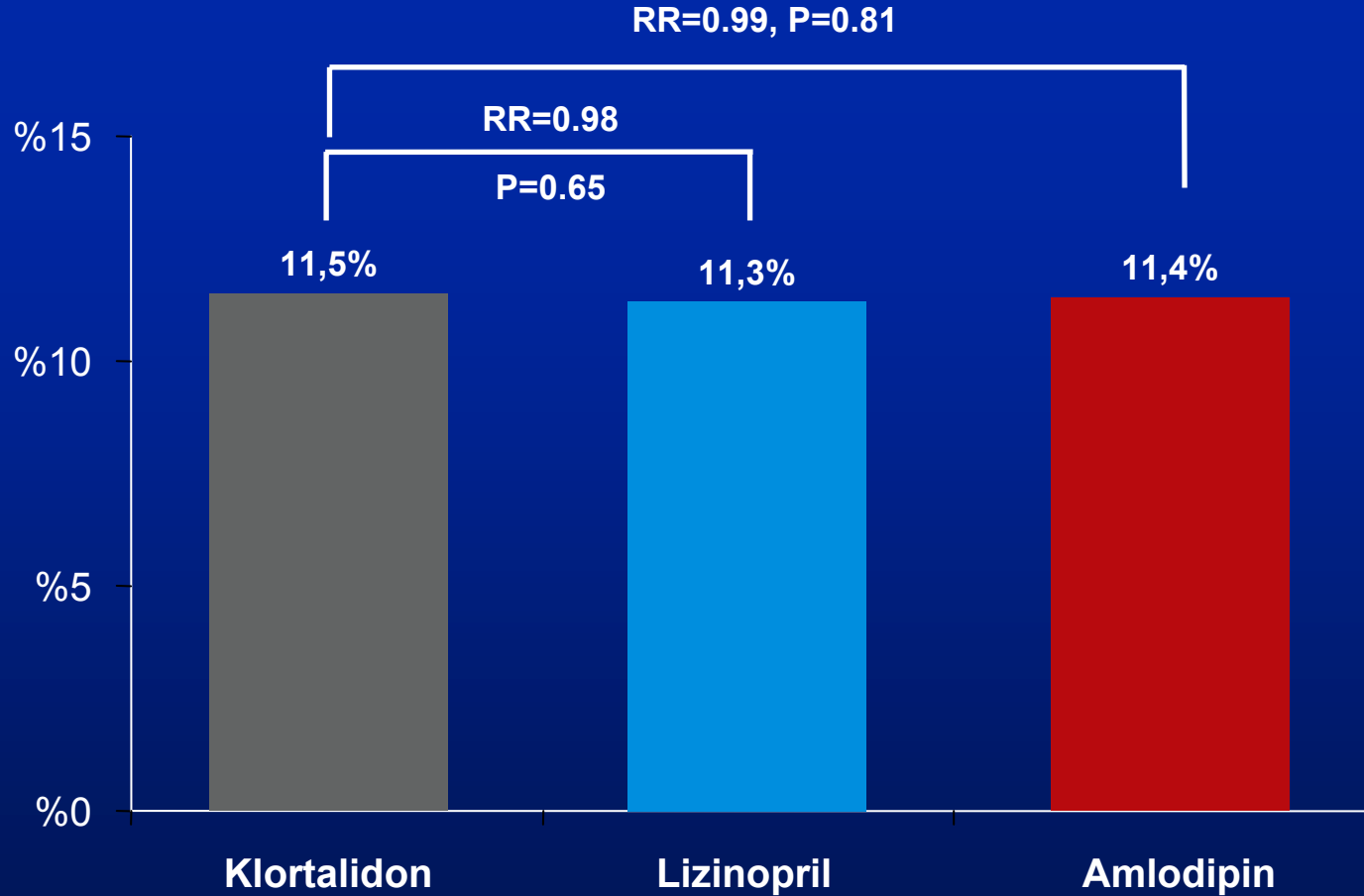
■ Lizinopril

Klortalidonla karşılaştırıldığında SKB amlodipin grubunda 1 mmHg ( $P<0.03$ ), lizinopril grubunda 2 mmHg ( $P<0.001$ ) daha yüksekti.



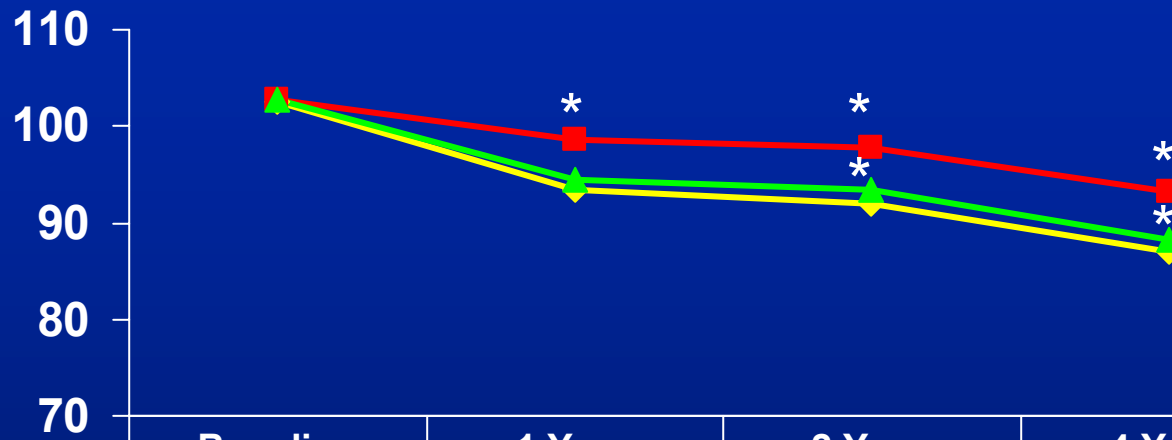
Klortalidonla karşılaştırıldığında DKB amlodipin grubunda 1 mmHg daha düşüktü ( $P<0.001$ ).

# ALLHAT Çalışmasının Primer Sonlanım Noktaları



\*Primer sonlanım noktaları = Ölümcül KAH veya ölümcül olmayan MI.

# ALLHAT Çalışmasında KKBlerinin GFR hızını düşürmediği görüldü (GFR>90)

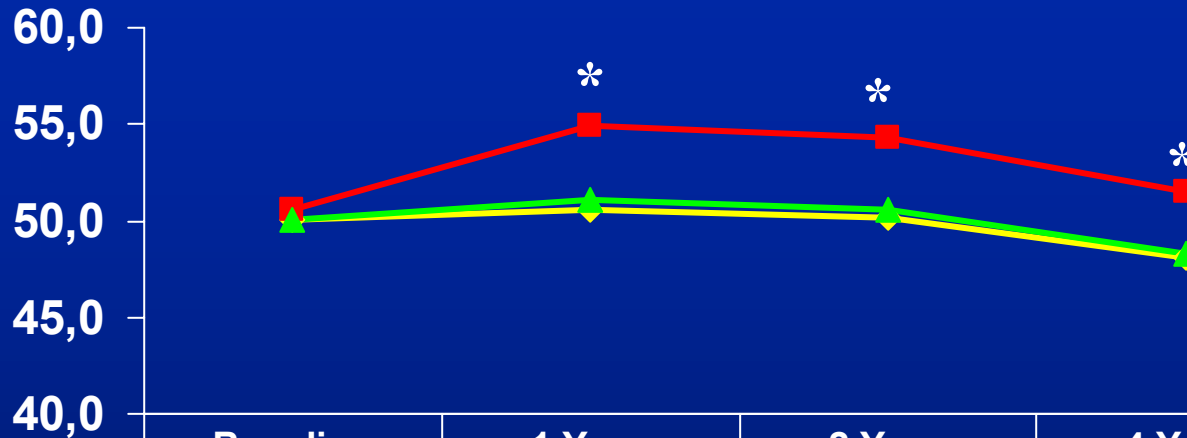


	Baseline (n=8126)	1 Year (n=5282)	2 Year (n=5188)	4 Year (n=4409)
◆ Chlorthalidone	102,5	93,4	91,9	86,9
■ Amlodipine	102,7	98,6*	97,7*	93,3*
▲ Lisinopril	102,7	94,5*	93,4*	88,3*

\*  $p < 0.05$  vs. Chlorthalidone

Estimated GFR (eGFR) calculated from the simplified MDRD equation

# ALLHAT Çalışmasında KKBlerinin GFR hızına etkisi (GFR<60)

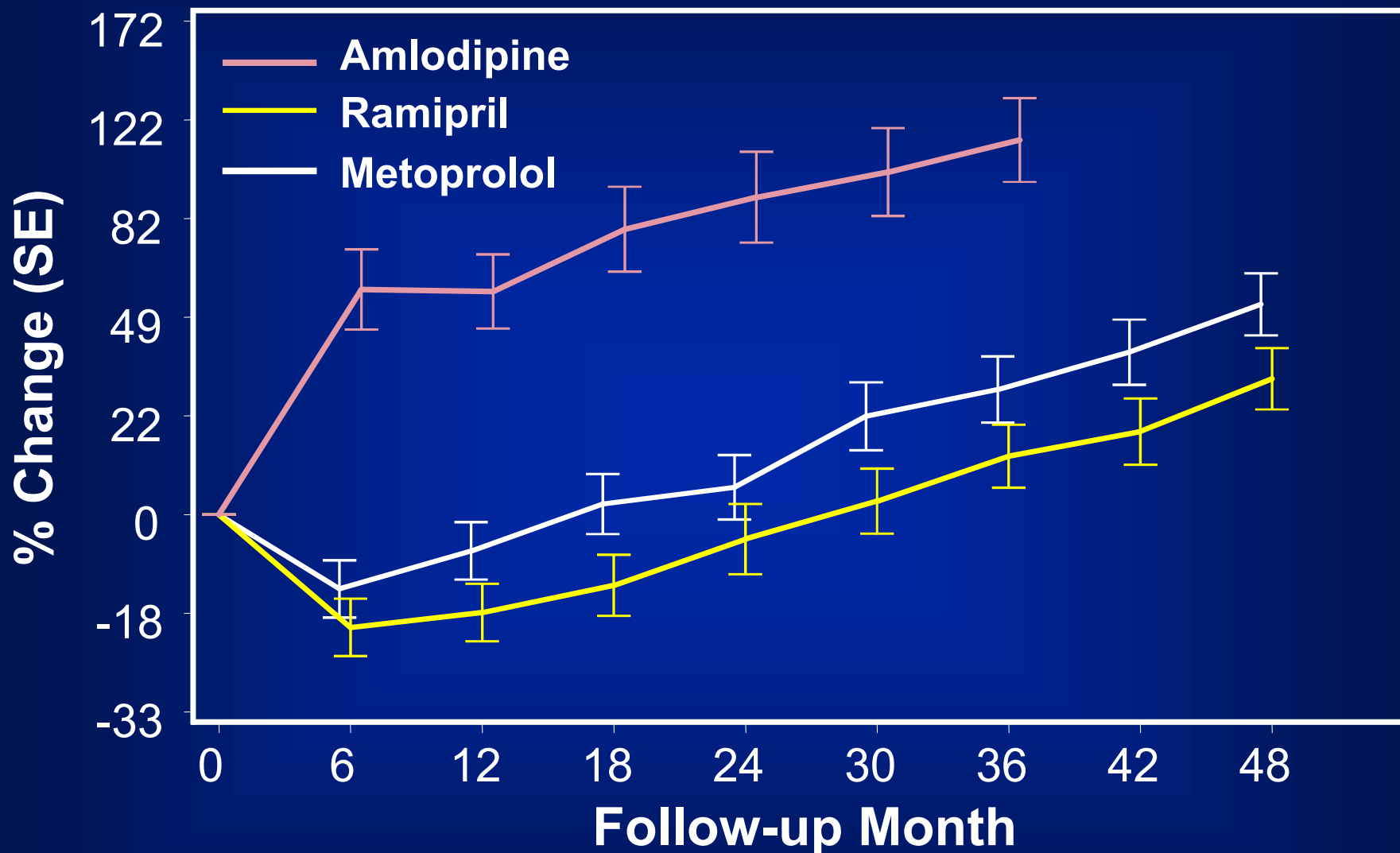


	Baseline (n=5662)	1 Year (n=3583)	2 Year (n=3421)	4 Year (n=2718)
◆ Chlorthalidone	50,1	50,6	50,2	48,1
■ Amlodipine	50,6	54,9	54,3	51,5
▲ Lisinopril	50,1	51,1	50,6	48,3

\* p<0.05 vs. Chlorthalidone

Estimated GFR (eGFR) calculated from the simplified MDRD equation

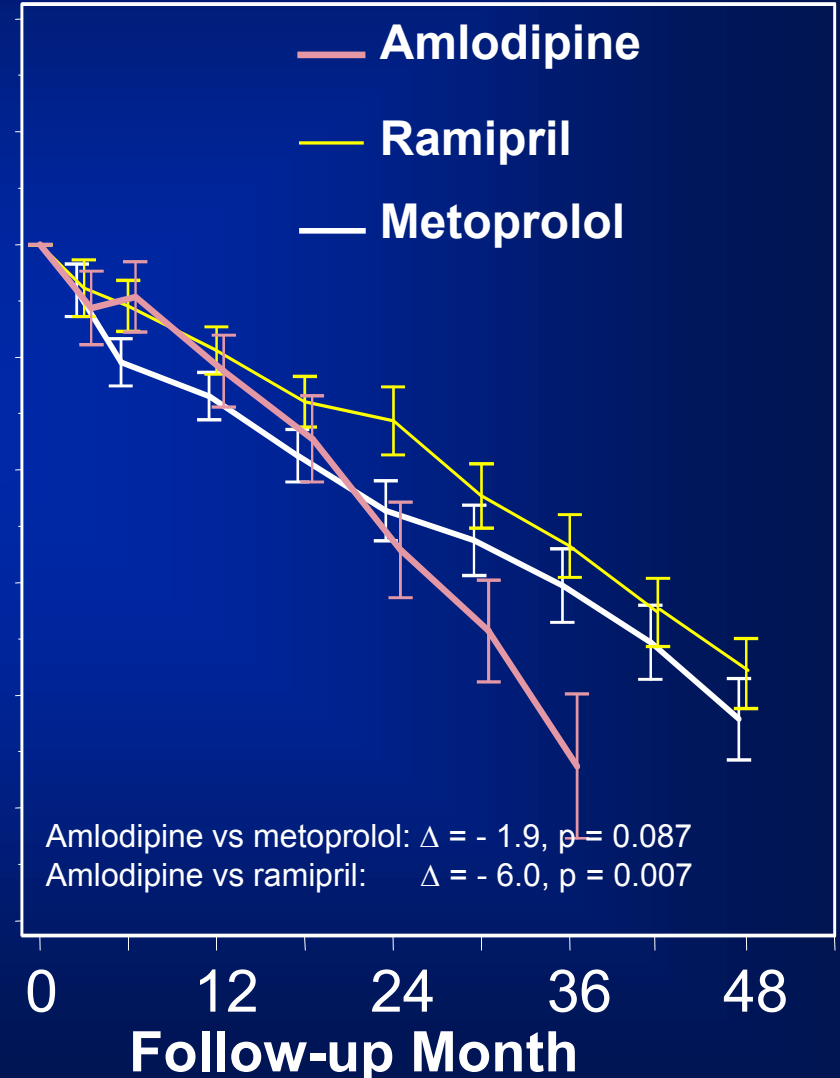
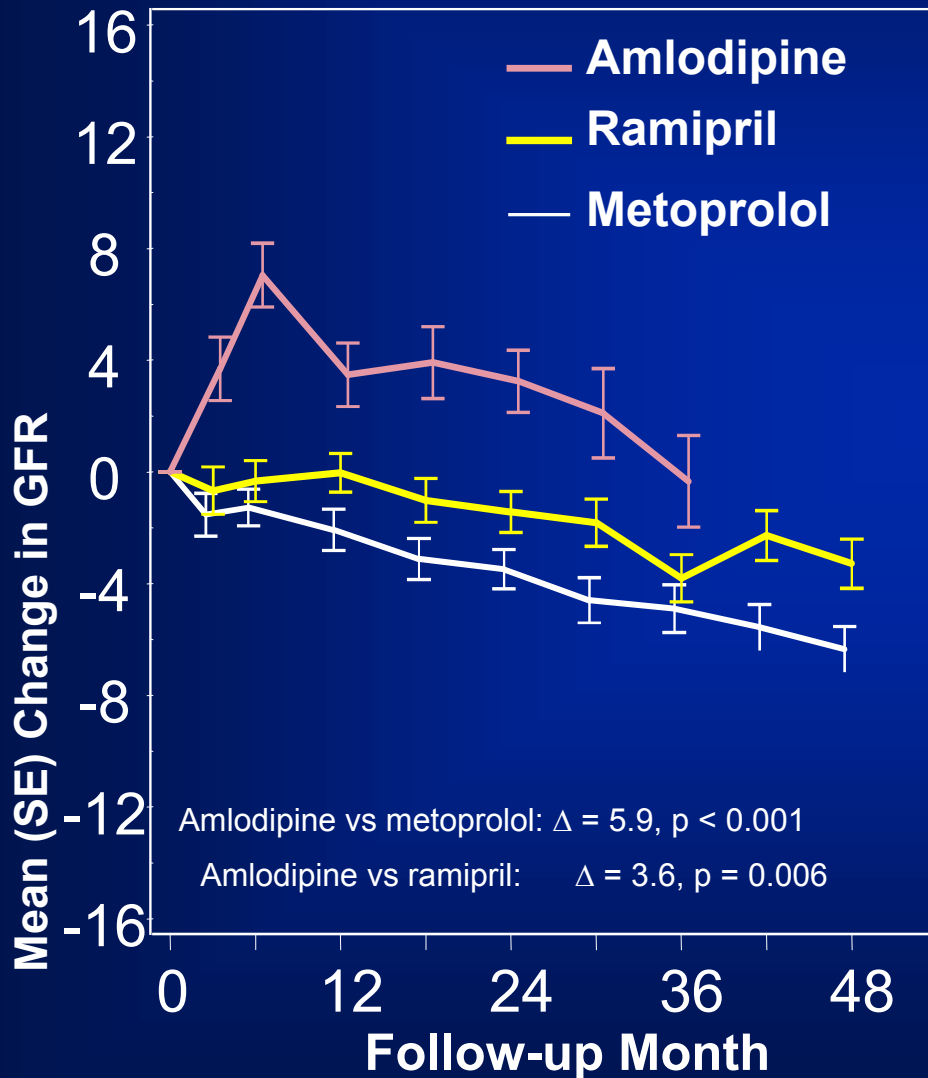
**AASK Çalışması:  
Amlodipin,Ramipril ve Metoprololun proteinüriye etkisi**



**Geometric mean urine protein/creatinine ratio declined faster in ramipril and metoprolol groups than amlodipine group ( $p < 0.001$ )**

# AASK Çalışması:

## Amlodipin, Ramipril ve Metoprololün GFR'ye Etkisi

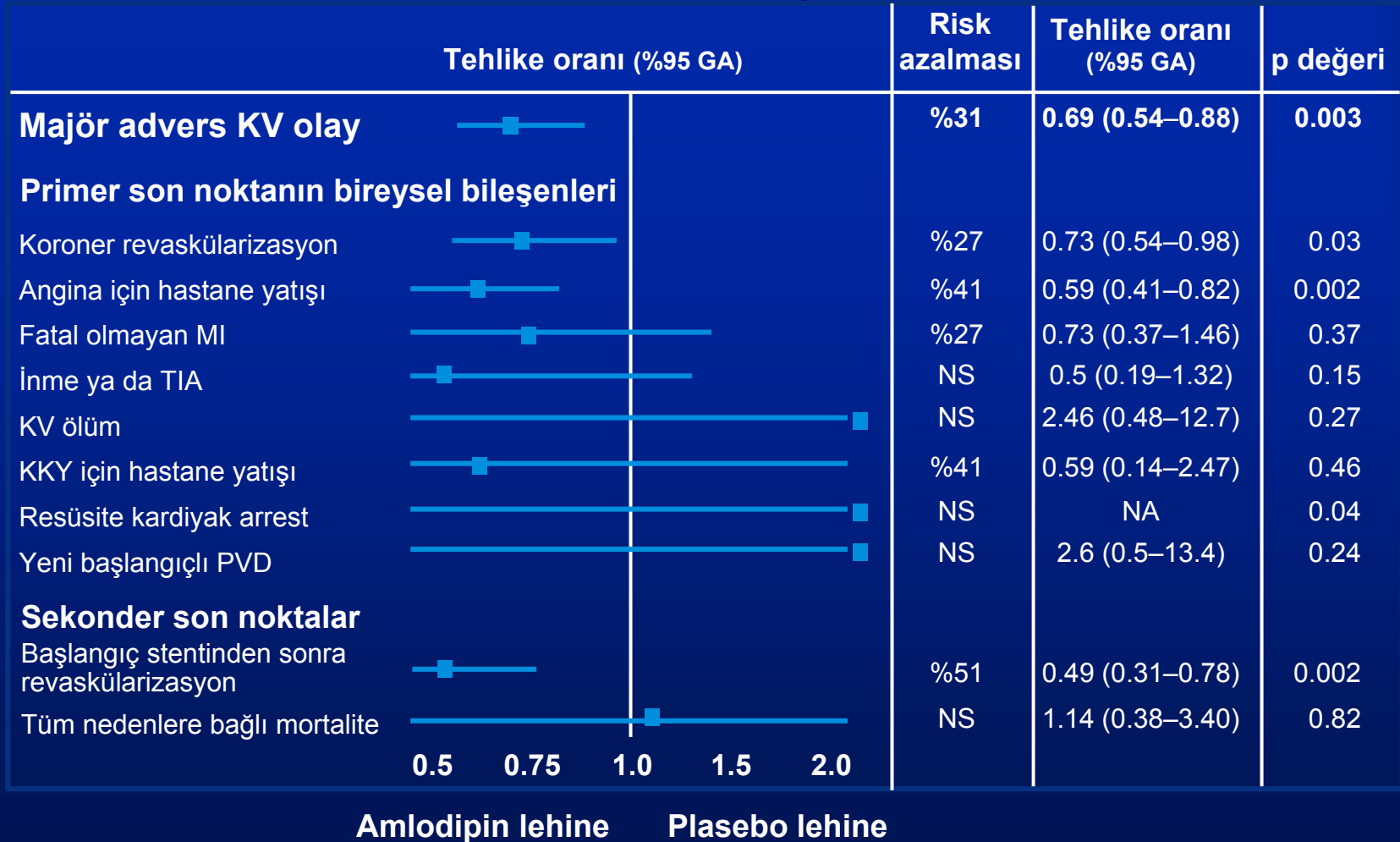




# Camelot Çalışması (Comparison of Amlodipin vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis)

- **Çalışmanın amacı:** Normotansif koroner arter hastalarında, amlodipin, enalapril ve plasebonun kardiyovasküler olay gelişimi açısından karşılaştırılması
- **Çalışmanın dizaynı:** Randomize, çift kör, çok merkezli, normotansif ve koroner arter hastalığı tespit edilmiş 1991 hasta üç kolda incelendi. Hastalara amlodipin 10mg, enalapril 20mg ya da plasebo verilerek 24 ay takip edildi
- Çalışmanın alt grubunda IVUS ile ateroskleroz gelişimi değerlendirildi

# Camelot Çalışması (Comparison of Amlodipin vs Enapril to Limit Occurrences of Thrombosis)



NS = anlamlı değil (çok az olay bildirildiği için)

# ASCOT- BPLA Çalışma Tasarımı

KB Hedeflerine ulaşmak için tedavi algoritması  
( $<140/90$  veya Diyabetli Hastalarda  $<130/80$  mmHg)

**Amlodipin Bazlı Ted. (9639)**

**Atenolol Bazlı Ted. (9618)**

**amlodipin 5-10 mg**

**atenolol 50-100 mg**

gerekirse +

gerekirse +

perindopril 4-8 mg

bendroflumetiazid-K  
1.25-2.5 mg

gerekirse +

doksazosin GITS 4-8 mg

gerekirse +

Diğer anti-hipertansif ilaçlar

# ASCOT- BPLA Sonuçları

## Primer son nokta

Fatal olmayan MI (sesiz olan dahil) + fatal KKH

## Sekonder son noktalar

Fatal olmayan MI (sesiz olan hariç) + fatal KKH

Toplam koroner son noktalar

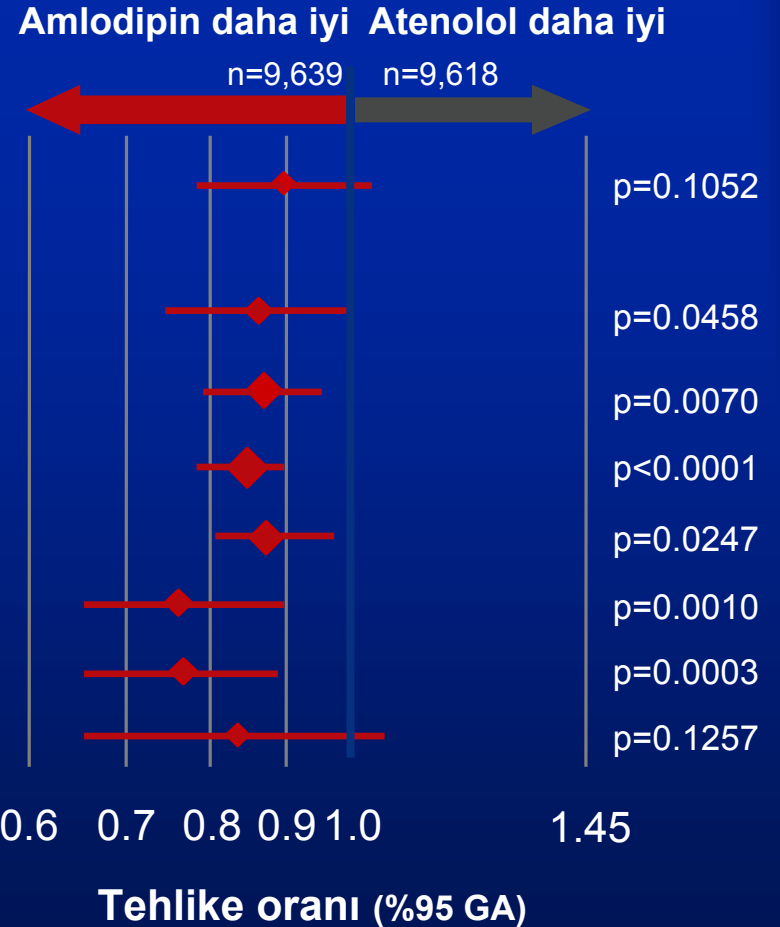
Toplam KV son noktalar ve prosedürler

Tüm nedenlere bağlı mortalite

Kardiyovasküler mortalite

Fatal ve fatal olmayan inme

Fatal ve fatal olmayan kalp yetmezliği



ASCOT-BPLA = Anglo-İskandinav Kardiyak Sonuçlar Çalışması – Kan Basıncını Düşürme Kolu

# Kalp yetmezliğinde kullanım sınırlılığı

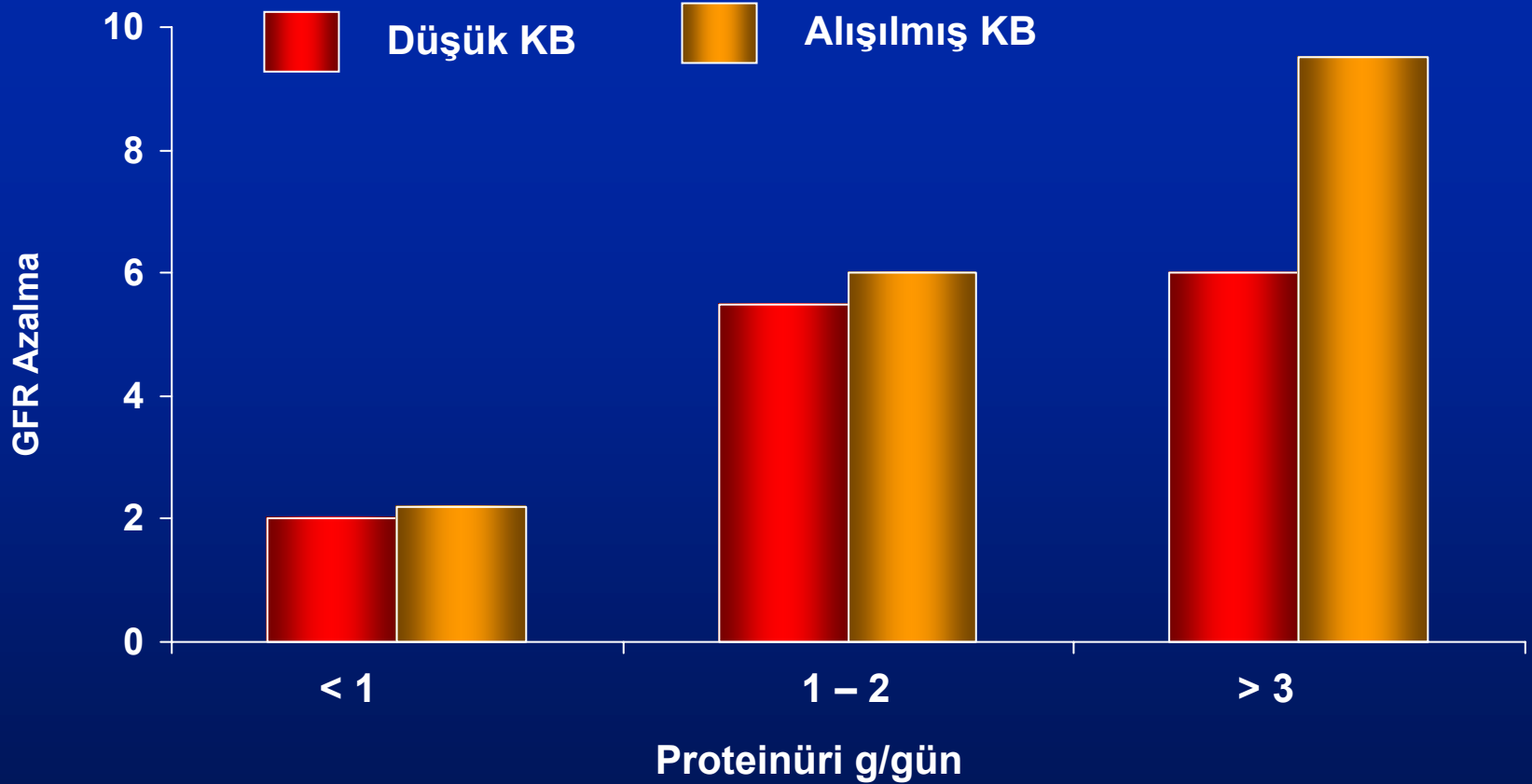
- **Negatif inotropik etkileri**
- **Sempatik aktiviteyi artırmaları nedeniyle**

**Kalp yetmezliğinde kullanımları kontrendikedir**

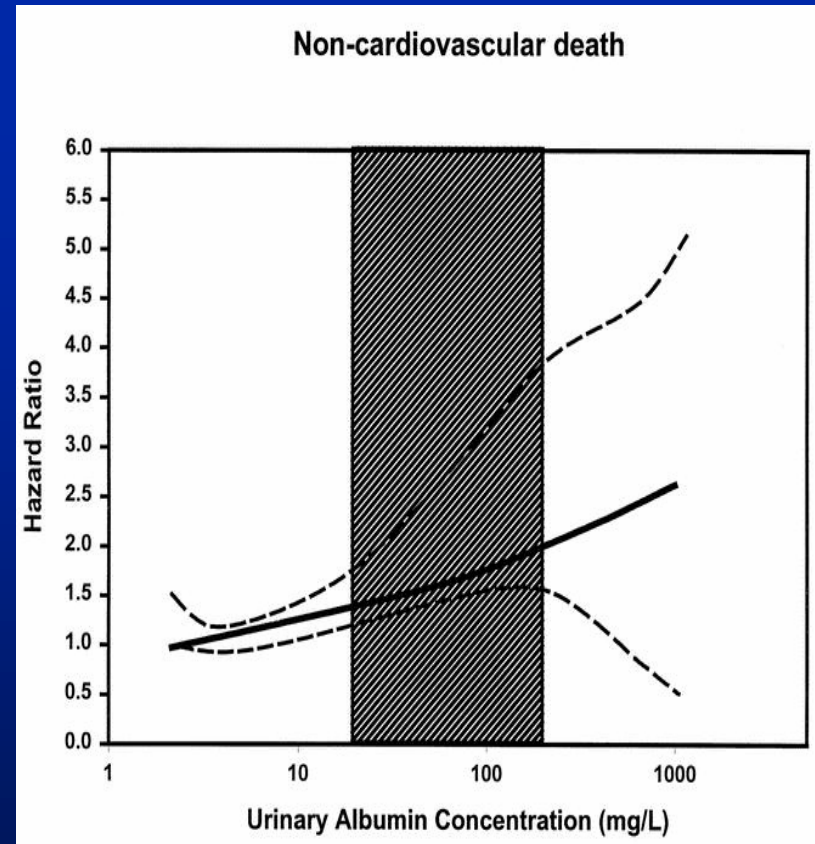
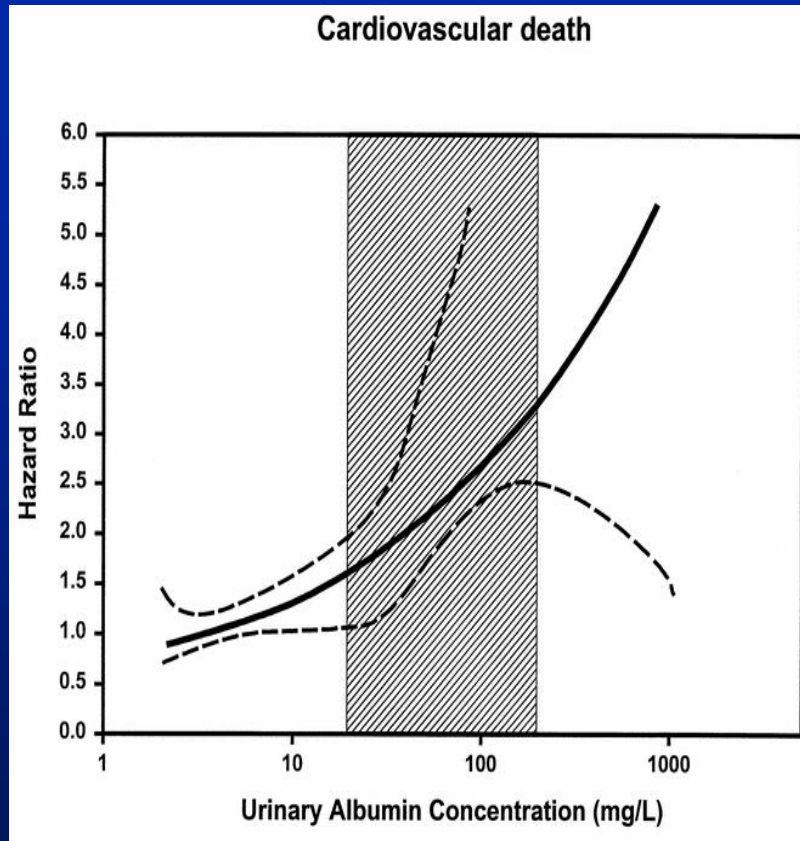
## •Böbrek Hastalıklarında Progresyona Etki Eden Faktör

- Hipertansiyon
- Proteinüri

# Proteinüri >3 g / gün ise Hedef Kan Basıncı 125/75 mmHg altında olmalı



# Proteinuri ve Kardiyovasküler Mortalite İlişkisi





## Hedef Kan Basıncı Değerleri

- Diyabetes mellitus <130 / 80 mmHg
- Kronik böbrek hastalığı (Evre 1-4) <130 / 80 mmHg
- Proteinüri >1g / gün <125 / 75 mmHg
- Komplikasyonsuz HT <140 / 90 mmHg

# Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Böbrek Korumadaki Etki Mekanizmaları

- İyi kan basıncı kontrolü
- İntraglomerüler basınçta azalma
- All'in indüklediği afferent ve efferent arteriolde, vasokonstrüksiyonda azalma
- All'nin indüklediği glomeruler kontraksiyon ve mesangial cevapta azalma
- All ilişkili antinatriürezisde azalma
- All nin nonspesifik postreseptör antagonizması
- Afferent arteriolde norepinefrine bağlı vazokonstriksiyon reversiyonu
- Renal mesangial hücre hipertrofi, proliferasyon ve büyümesinde azalma
- Sitokin sekresyonunda ve aksiyonunda azalma
- Renal hipermetabolizmin supresyonu
- Hiperlipidemide azalma
- Trombosit agregasyonunun inhibisyonu
- Hiperkoagülopatide azalma

# Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Renal Etkileri

Değişken	KKB etkisi	
	DHP KKBleri	DHP dışı KKBleri
Proteinüri/albuminüri	↔	↓#
Mezengial hacim artışı (diyabet)**	↔	↓
Glomerüler skarlaşma**	↔	↓
Renal otoregülasyon†	Bozulma	Kısmi bozulma

↔

Etki yok

↓

Azalma

#

Sadece kan basıncı azaldığında ve düşük tuzlu diyetle azalma

†

Hem hayvan hem de insan deneylerinden elde edilen veriler

\*\*

Hayvan modellerinden veriler\*\*. Bununla birlikte renal otoregülasyon mekanizmalarının ACE inhibitörlerinden etkilenmediğini kaydedin

# KKB'LERİN ETKİLERİ AYNI MI?

AA Rez	EA Rez	RPF	GFR	FF	Albuminüri / proteinüri
--------	--------	-----	-----	----	----------------------------

RAS blokerleri

↓	↓↓↓	↑	↔	↓	↓↓
---	-----	---	---	---	----

KKBs

DHP KKB

↓↓↓	↓	↑↑	↑	↑↑	↑ / ↔
-----	---	----	---	----	-------

Non-DHP KKB

↓	↓↓	↑	↔	↓	↓
---	----	---	---	---	---

AA Rez: Afferent arteriole Resistance

EA Rez: Efferent arteriole Resistance

RPF: Renal Plasma Flow

GFR: Glomerular Filtration Rate

FF: Filtrasyon Fraksiyonu

# Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Renal Etkileri

Sınıf	Na atılımı	GFR	Renal vasküler direnç	Proteinüri
Dihidropridin	↑	↑	↓	↑
Diltiazem	↑	↔	↓	↓
Verapamil	↑	↔	↓	↓

# FARKLI KALSİYUM KANAL BLOKERLERİNİN PROTEİNÜRİ VE KAN BASINCI ÜZERİNE ETKİLERİ

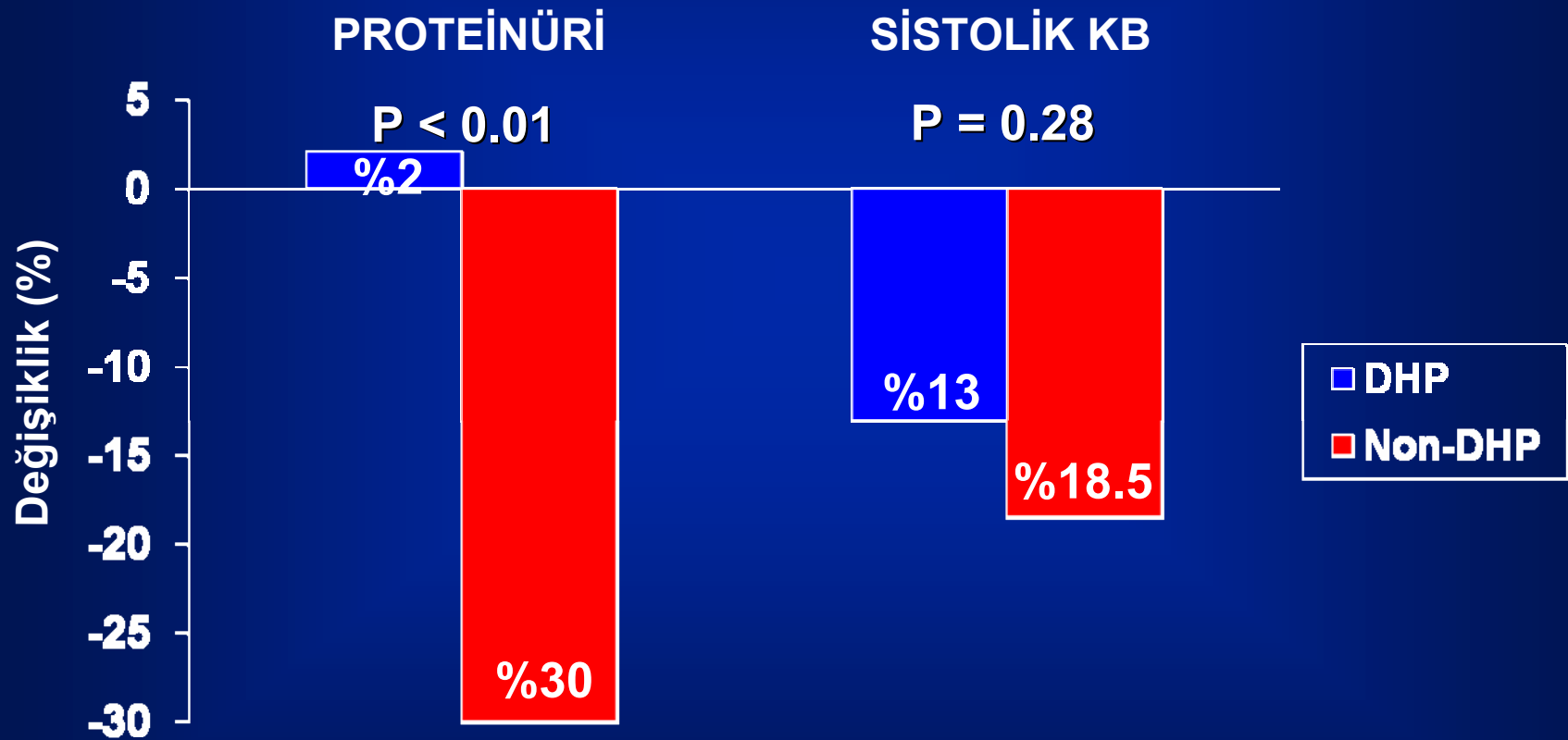
## 28 Randomize Klinik Çalışmanın Değerlendirilmesi

### *Randomize Klinik Çalışmaların Özellikleri:*

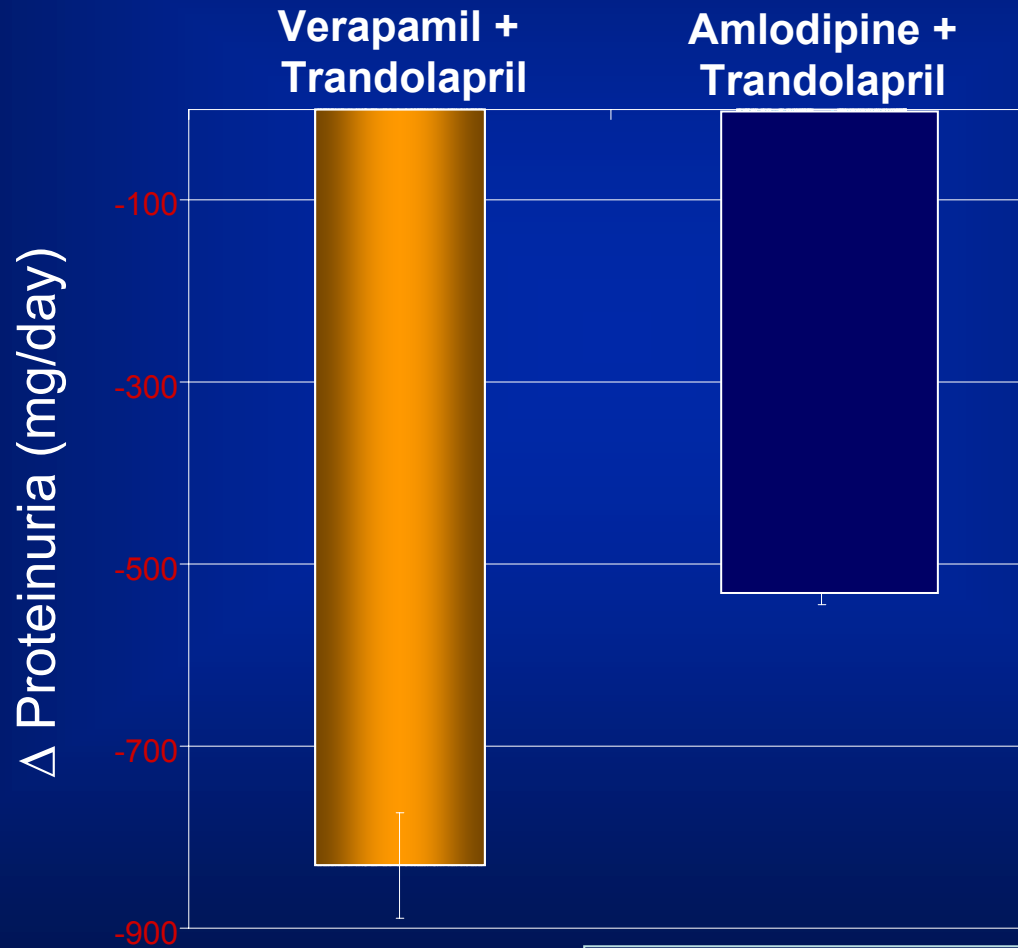
- DHP veya non-DHP grubu KKB'leri en az 6 ay boyunca kullanıldı.
- Bir ya da daha fazla renal sonlanım noktası (*proteinüri, kreatinin düzeyi, GFR, SDBY veya diyaliz*) içermekteydi.

# FARKLI KALSİYUM KANAL BLOKERLERİNİN PROTEİNÜRİ VE KAN BASINCI ÜZERİNE ETKİLERİ

28 Randomize Klinik Çalışmanın Değerlendirilmesi



# VVANNTT – KKB'LERİN PROTEİNÜRİ ÜZERİNE FARKLI ETKİLERİ

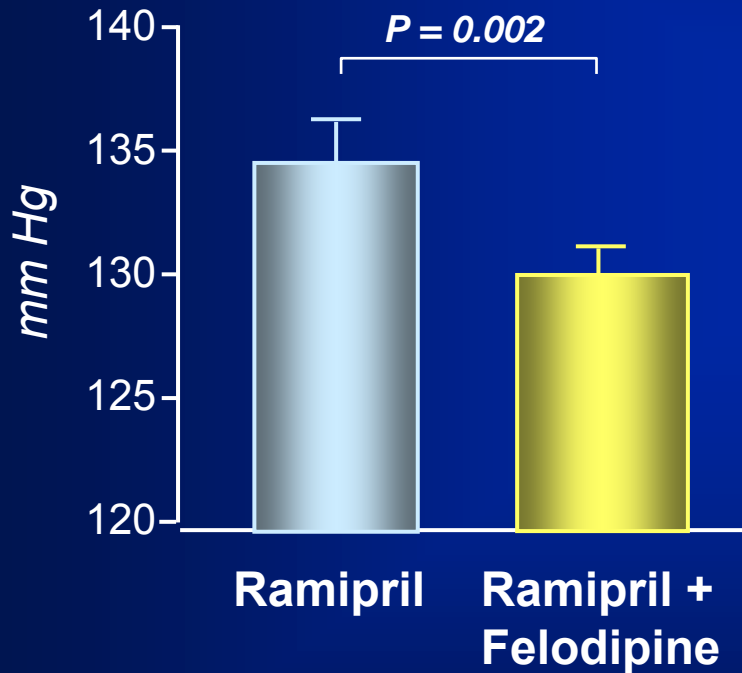




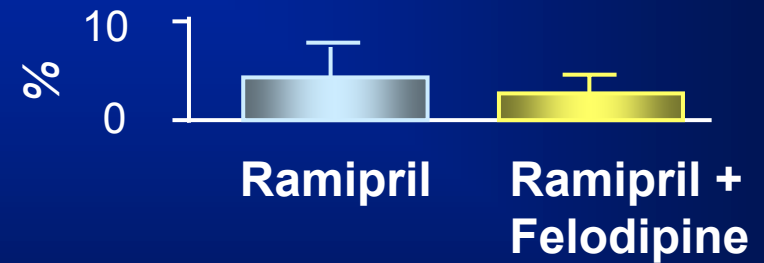
# REIN-2

## Follow-up systolic blood pressure and proteinuria

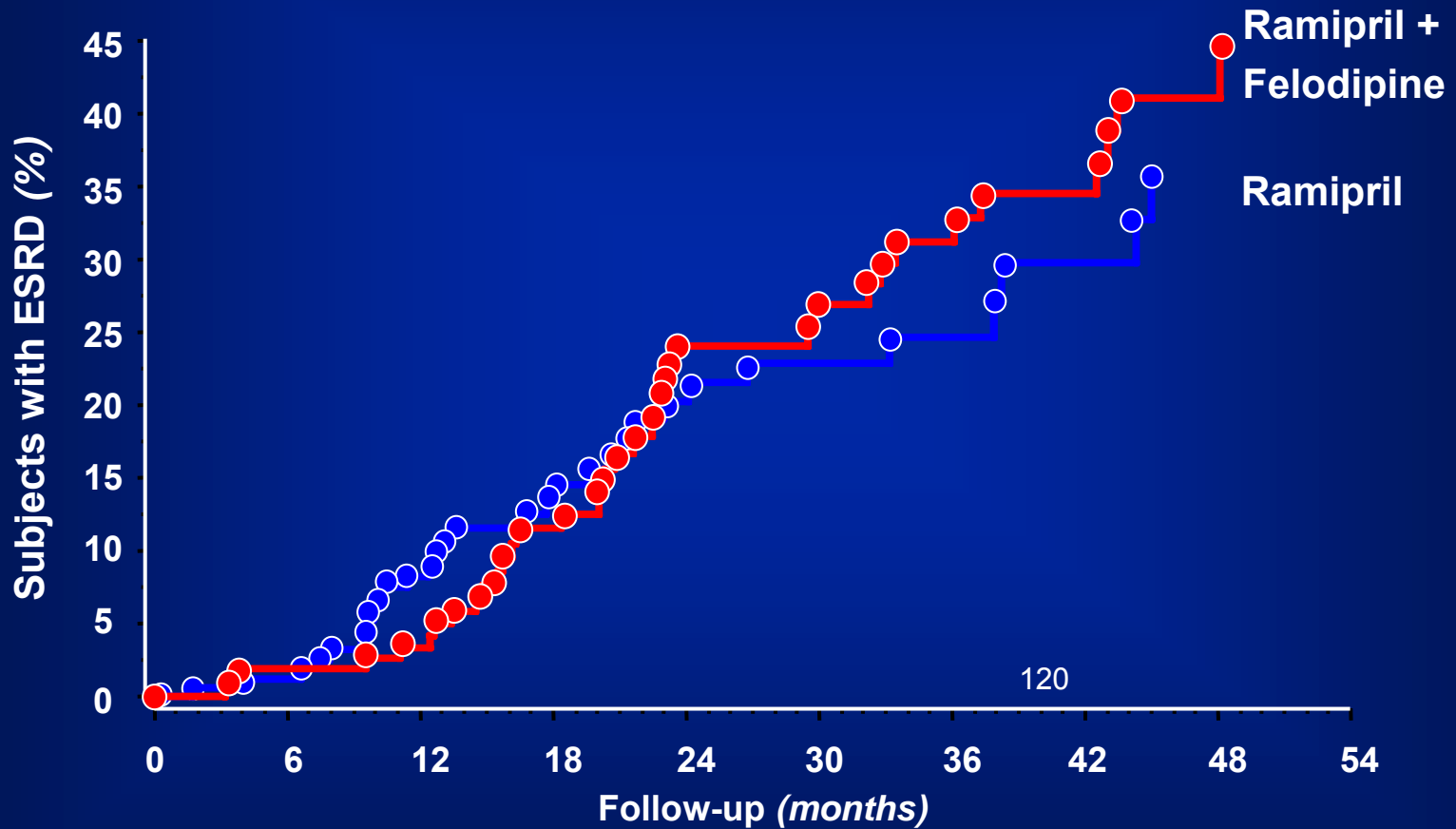
Systolic Blood Pressure on Follow-up



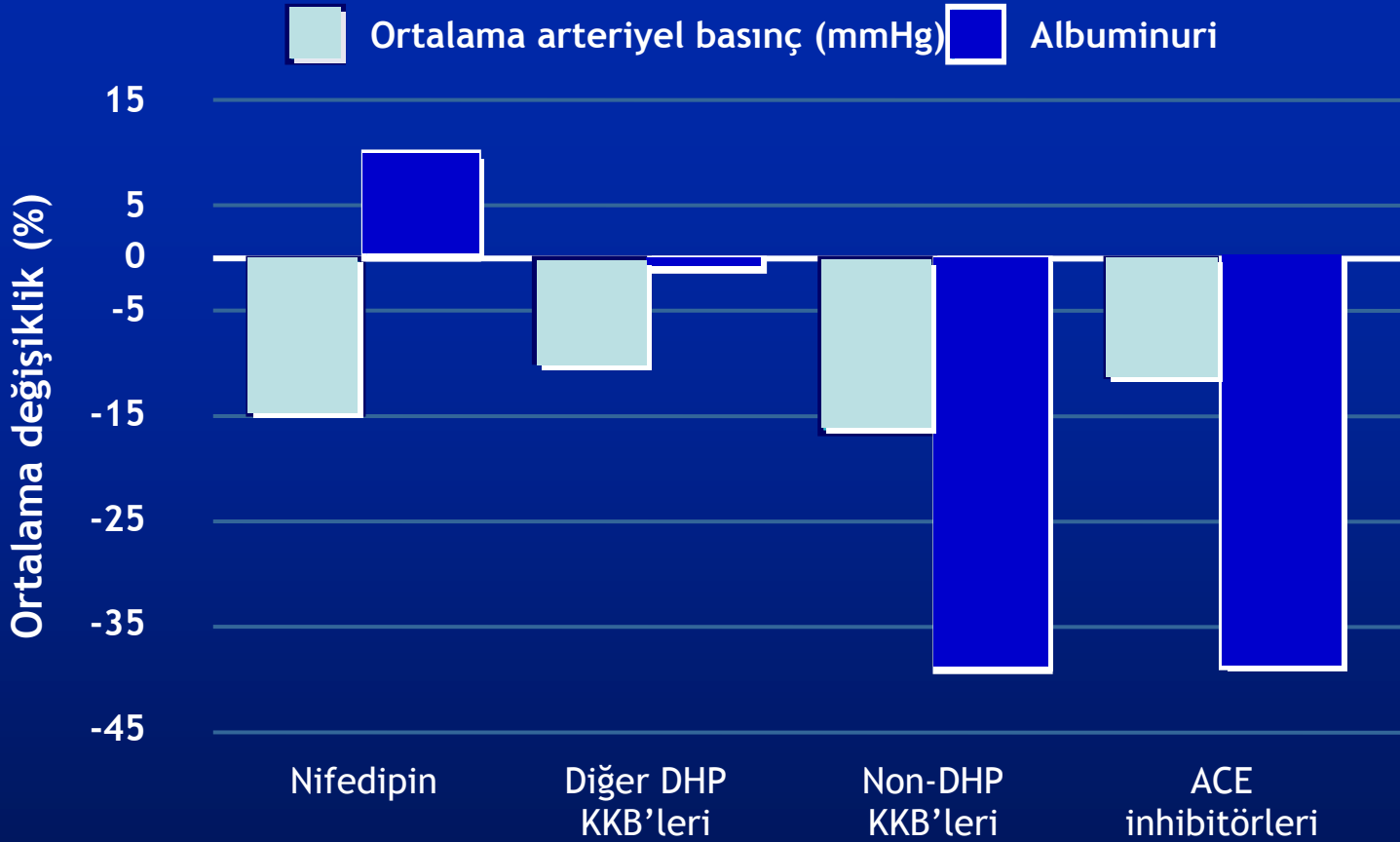
Change in Proteinuria vs baseline



# REIN-2



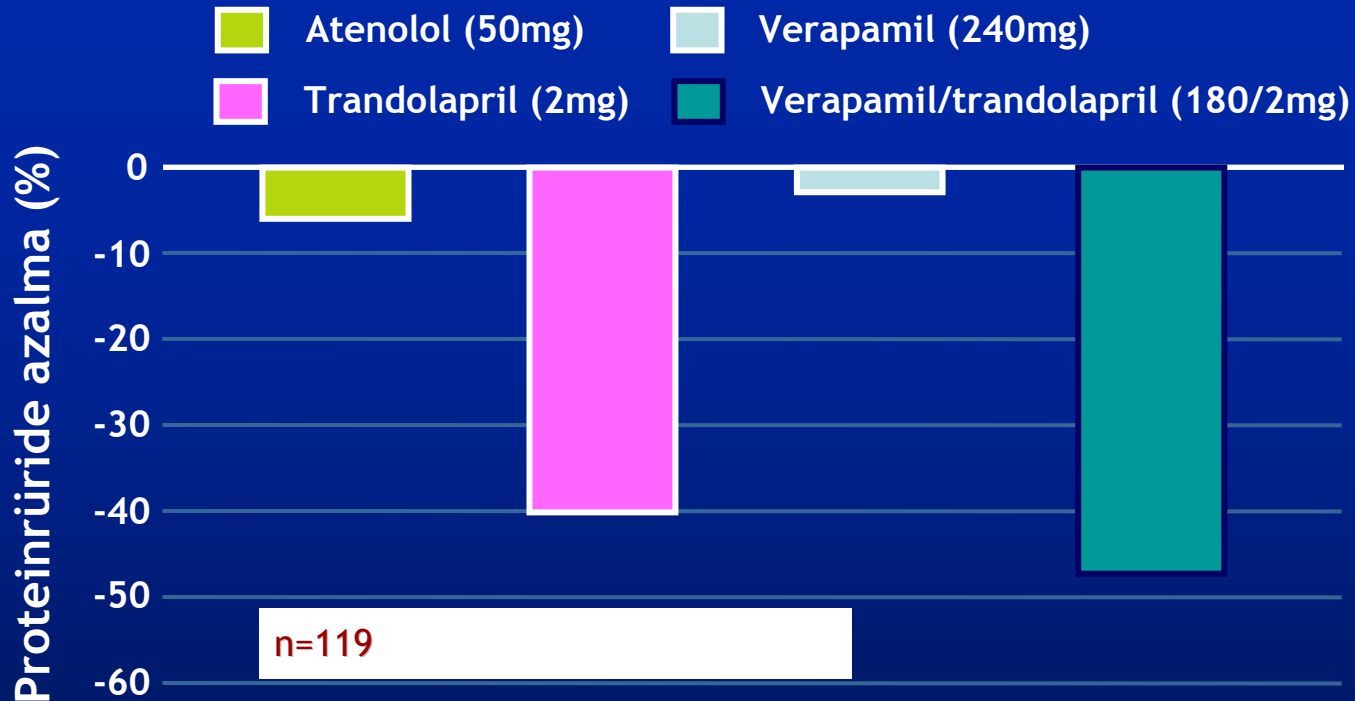
# Farklı antihipertansif tedavilerle kan basıncındaki ve proteinürideki değişimler



Kloke HJ, et al. *Kidney Int* 1998; 53: 1559-73.

Meta-analysis of changes in albuminuria and arterial pressure in hypertensive patients with proteinuria in studies where patients received nifedipine, any other DHP CCB, a non-DHP CCB, or an ACE inhibitor

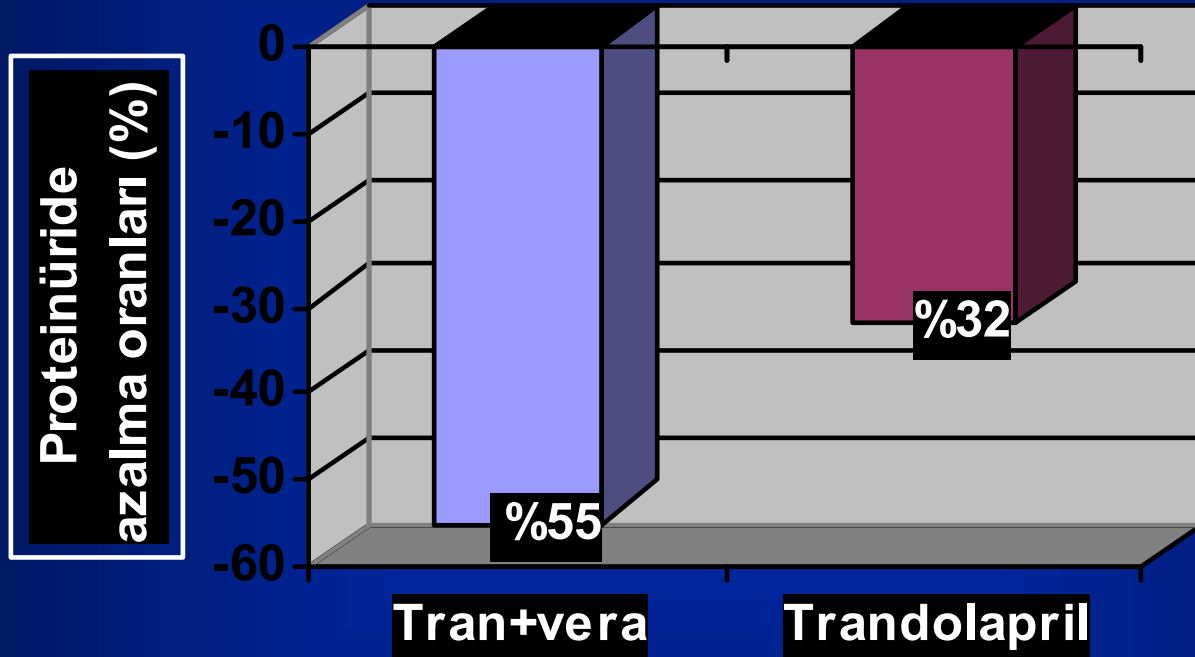
# Nondiyabetik proteinüride KKBlerinin etkisi



PROCOPA Study Group. *J Hypertens* 2002; 20: 729-37.

A prospective, randomized, double-blind, controlled trial designed to compare proteinuria reduction when BP was lowered to the same level

# Normotansif Tip 2 DM de KKB lerinin Proteinüriye Etkisi



Normotansif tip 2 diyabetiklerde 6 aylık Tran+verapamil veya trandolapril tedavilerinden sonra proteinürideki azalma oranları.

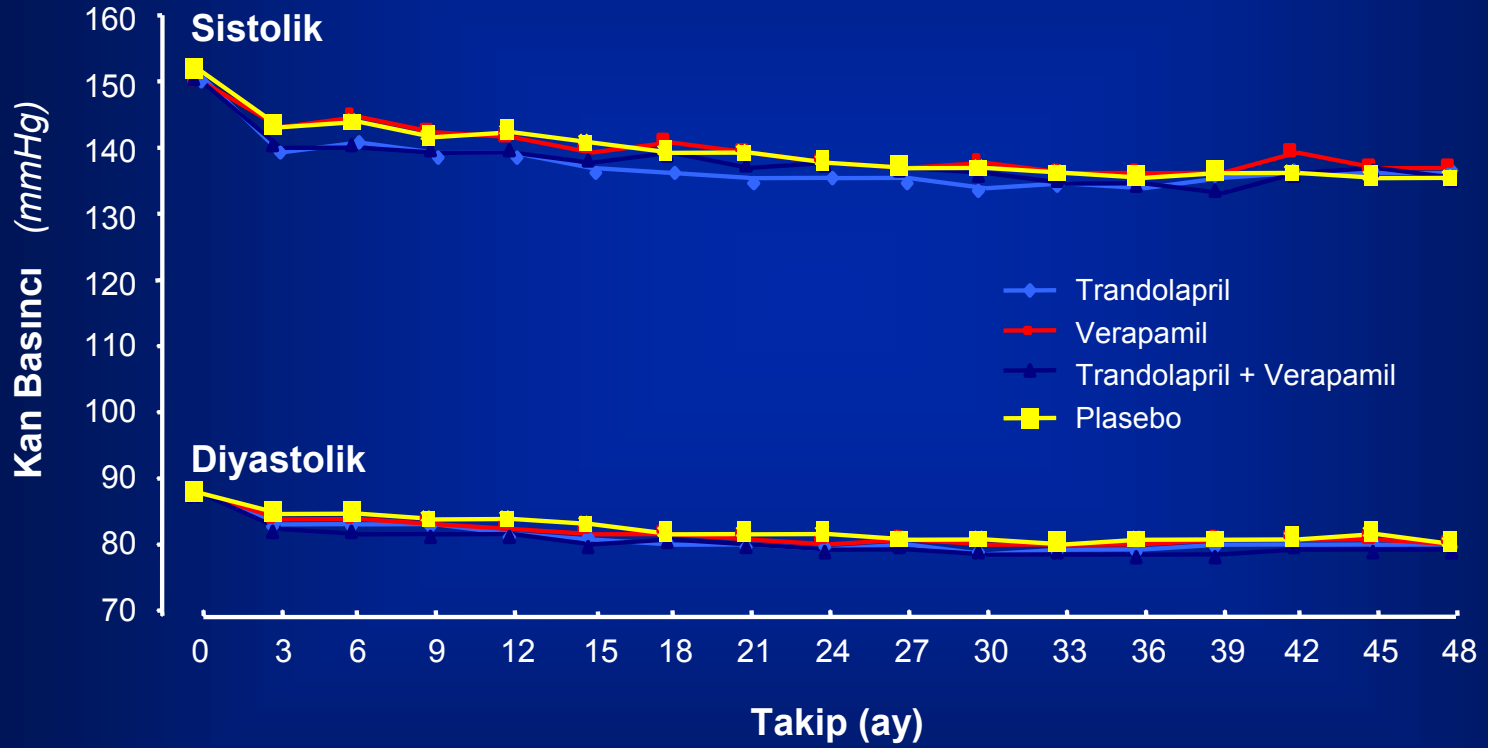
Rubio-Guerra et al: *Diabetes Care* 27:1688-1691, 2004

# BENEDICT

*(Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial)*

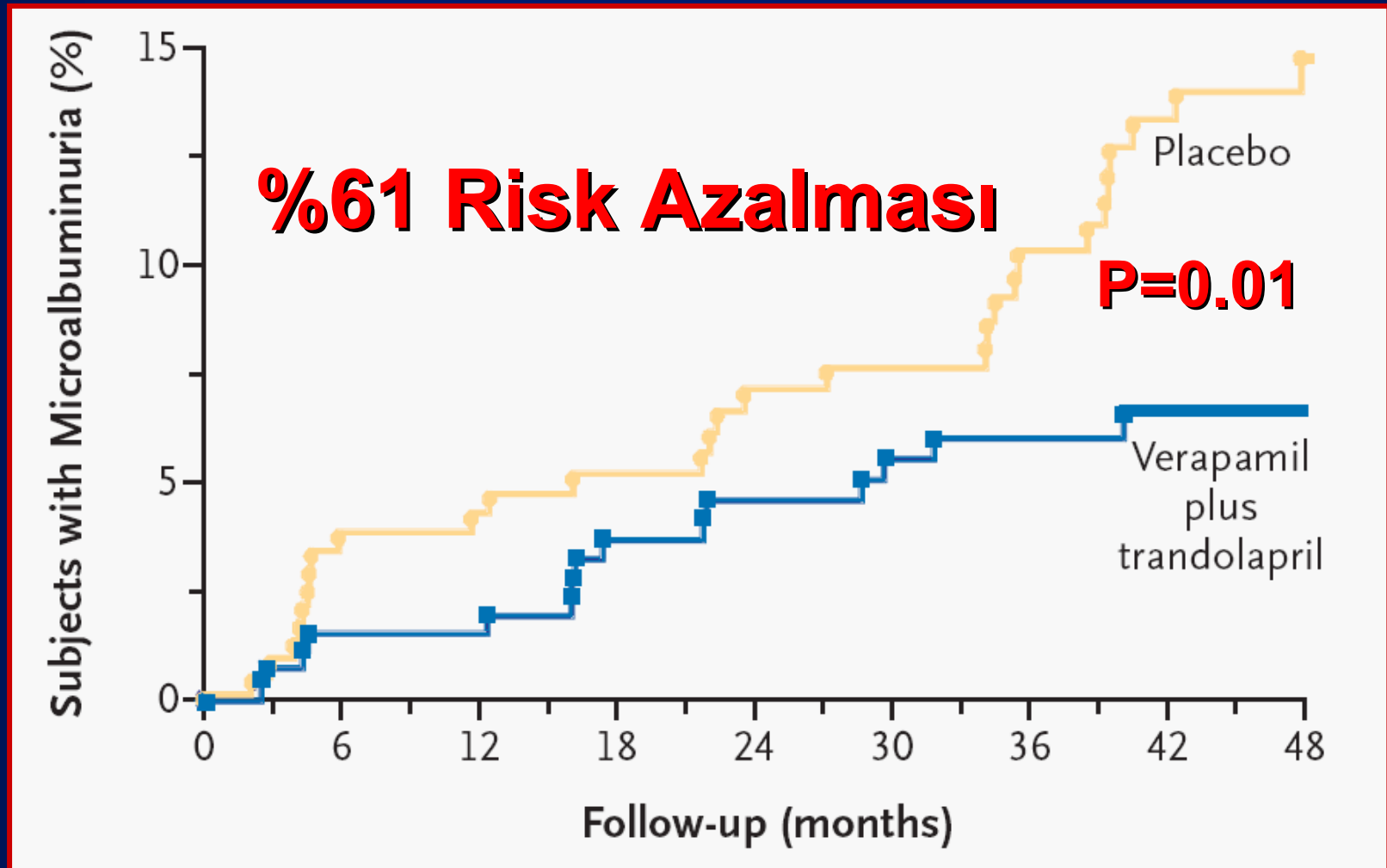
- ❑ Primer Koruma Çalışmasıdır
- ❑ Tip 2 diyabeti ve hipertansiyonu olan normoalbuminürik 1204 hasta
- ❑ 4 yıl takip
- ❑ Primer Sonlanım Noktası:  
Mikroalbuminüri gelişimi

## Kan Basıncı Düzeyleri



# BENEDICT

(*Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial*)





# NICE Combi

(Nifedipine and Candesartan Combination)

- Esansiyel hipertansiyonu olan ve 8 hafta boyunca kandesartan 8 mg/gün tedavisi ile kan basıncı kontrol altına alınamayan 258 hasta

Bazal Tedavi 8 Hafta

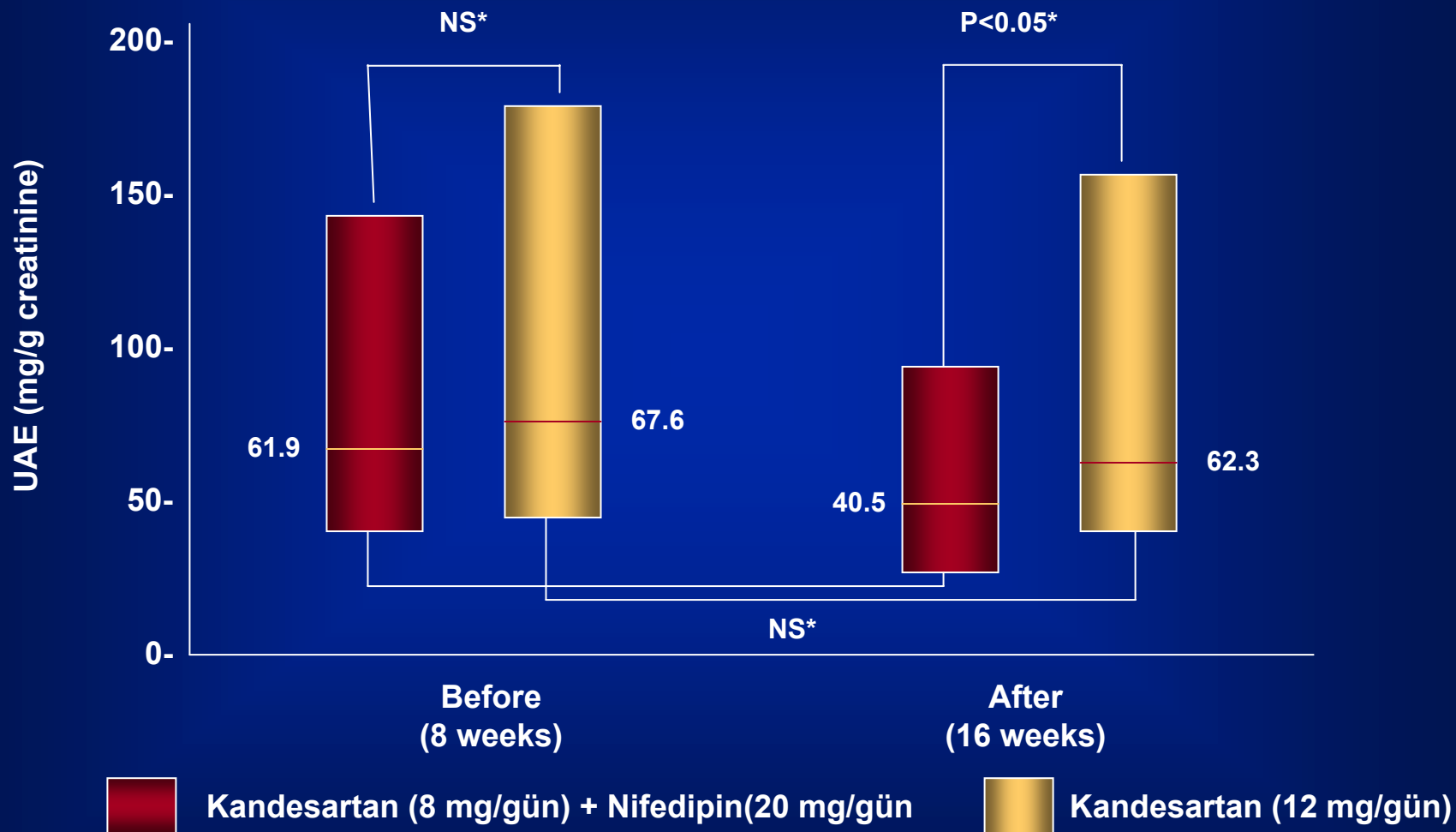
Çift kör : 8 hafta



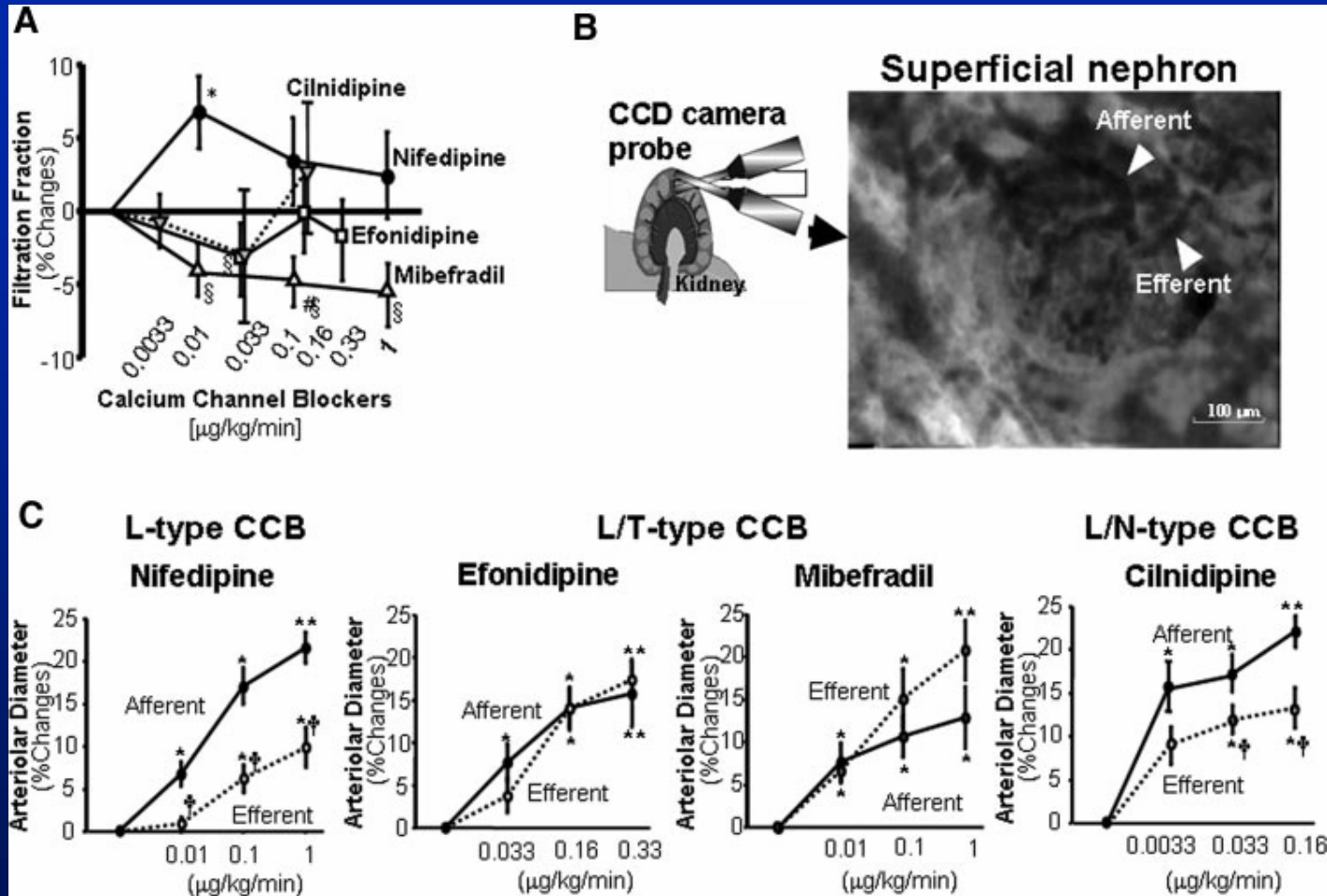
- Sonlanım Noktaları: Kan basıncı, nabız basıncı, mikroalbuminüri

# NICE Combi

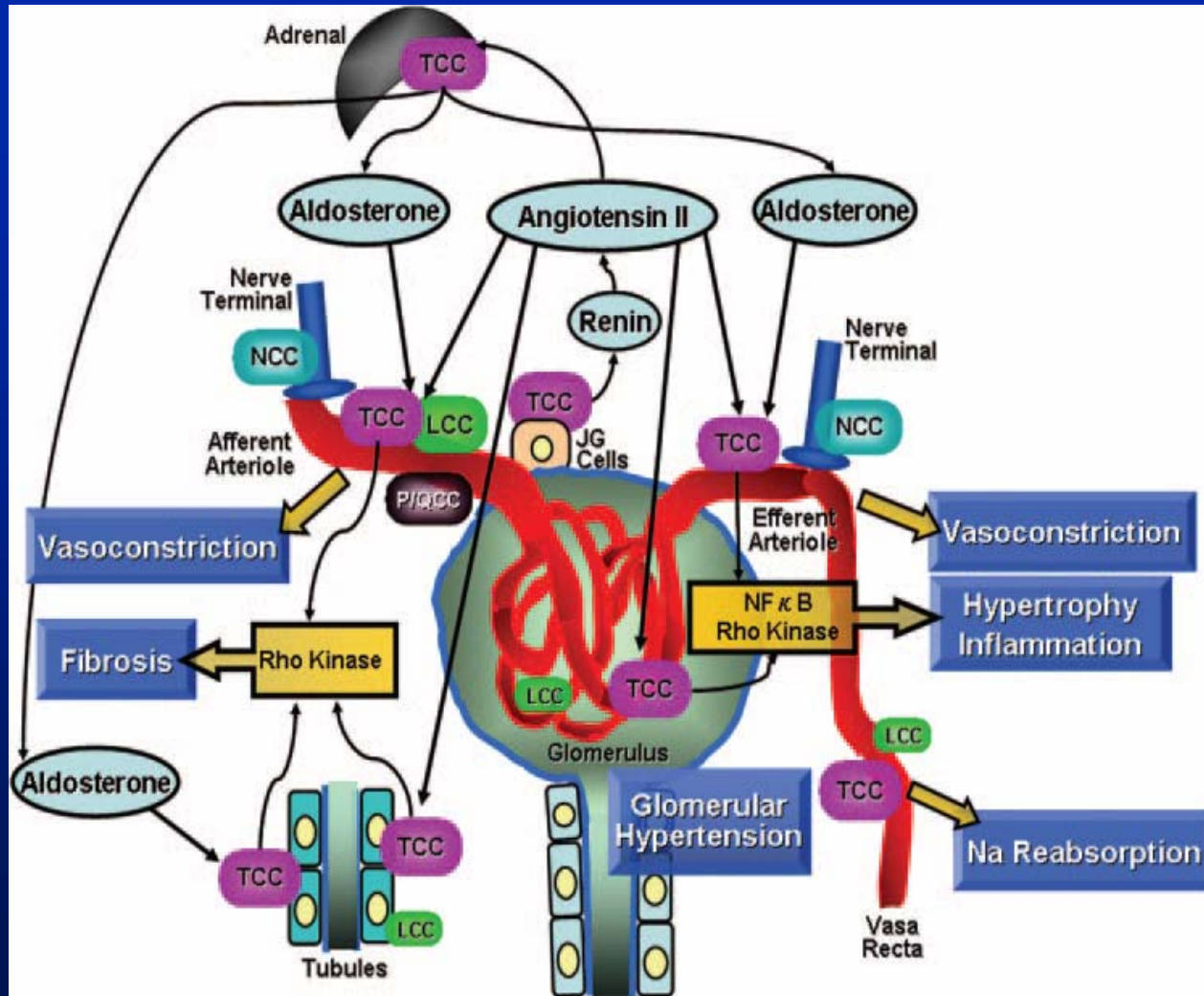
(Nifedipine and Candesartan Combination)



# Çeşitli Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Böbrekteki Etkileri



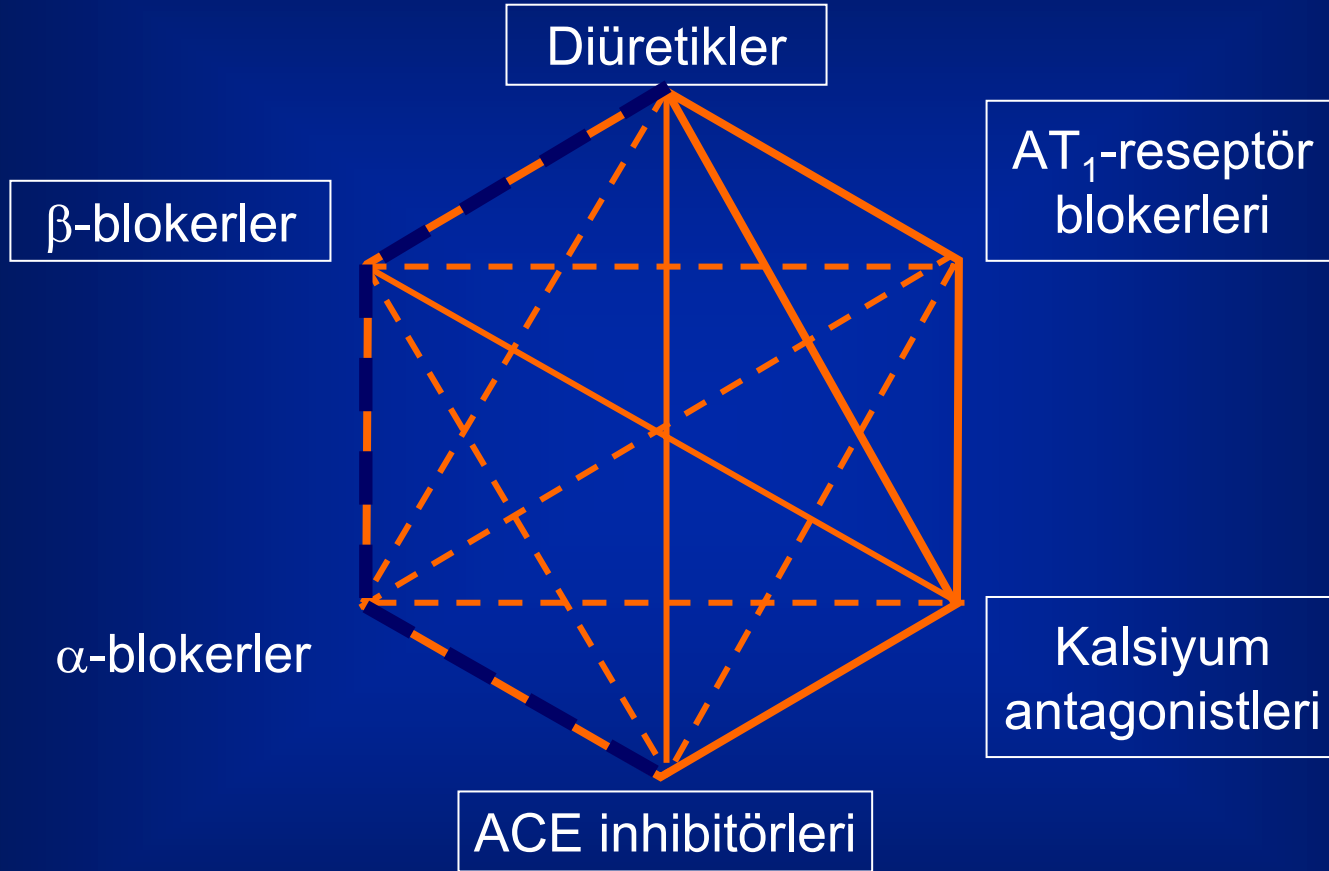
# Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Renal Etkileri



# Çeşitli antihipertansif ilaçların kullanımını lehine olan koşullar

<b>Tiyazid diüretikleri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• İzole sistolik hipertansiyon (yaşlılarda)</li><li>• Kalp yetersizliği</li><li>• Siyah ırkta hipertansiyon</li></ul>	<b>Beta-/blokerler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Angina pektoris</li><li>• Miyokard infarktüsü sonrası</li><li>• Kalp yetersizliği</li><li>• Taşiaritmiler</li><li>• Glokom</li><li>• Gebelik</li></ul>	<b>Kalsiyum Antagonistleri (dihidropiridin grubu)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• İzole sistolik hipertansiyon (yaşlılarda)</li><li>• Angina pektoris</li><li>• LV hipertrofisi</li><li>• Karotis koroner ateroskleroz</li><li>• Gebelik</li><li>• Siyah ırkta hipertansiyon</li></ul>	<b>Kalsiyum antagonistleri (verapamil/diltiazem)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Angina pektoris</li><li>• Karotis aterosklerozu</li><li>• Supraventriküler taşikardi</li></ul>
<b>ACE inhibitörleri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kalp yetersizliği</li><li>• LV disfonksiyonu</li><li>• Miyokard infarktüsü sonrası</li><li>• Diyabetik nefropati</li><li>• Diyabetik olmayan nefropati</li><li>• LV hipertrofisi</li><li>• Karotis aterosklerozu</li><li>• Proteinüri/mikroalbuminüri</li><li>• Atriyal fibrilasyon</li><li>• Metabolik sendrom</li></ul>	<b>Anjiotensin reseptör antagonistleri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kalp yetersizliği</li><li>• Miyokard infarktüsü sonrası</li><li>• Diyabetik nefropati</li><li>• Proteinüri / Mikroalbuminüri</li><li>• LV hipertrofisi</li><li>• Atriyal fibrilasyon</li><li>• Metabolik sendrom</li><li>• ACEİ kullanımına bağlı öksürük</li></ul>	<b>Diüretikler (antialdosteron)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kalp yetersizliği</li><li>• Miyokard infarktüsü sonrası</li></ul>	<b>Kalp diüretikleri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Son dönem böbrek hastalığı</li><li>• Kalp yetmezliği</li></ul>

## Antihipertansif İlaç Kombinasyonları



En fazla önerilen kombinasyonlar kalın çizgilerle gösterilmiştir. Çerçeveler kontrollü girişimsel araştırmalarda yararlı olduğu kanıtlanmış antihipertansif ilaç sınıflarını göstermektedir.

# KKB ile RAS Blokerlerinin Sinerjistik Etkileri

*İki tamamlayıcı mekanizma: kombine kullanıldıklarında, bir kalsiyum antagonistinin yol açtığı renin salınımı ve refleks sempatik aktivasyon, ACE inhibisyonuna bağlı renin anjiyotensin sisteminin antagonize edilmesi ve sempatik aktivitenin hafifletilmesi ile dengelenir.*

## KKB

- Arteriyel dilatasyon
- Periferik ödem
- Düşük reninli hastalarda etkili
- Kardiyak iskemi azaltır

## RAS Blokeri

- RAS blokajı
- KKY ve böbrek yararları

## RAS Blokeri

- Venöz dilatasyon
- Periferik ödemi hafifletir
- Yüksek reninli hastalarda etkili
- Kardiyak iskemi üzerinde etkisi yok

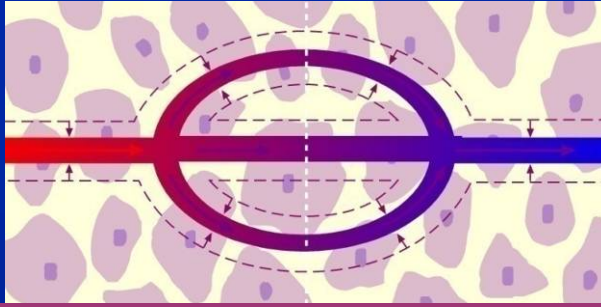
## KKB

- RAS aktivasyonu
- Renal ya da KKY yararı yok



# KKB ile RAS Blokerlerinin Sinerjistik Etkileri: Periferik ödemin azalması

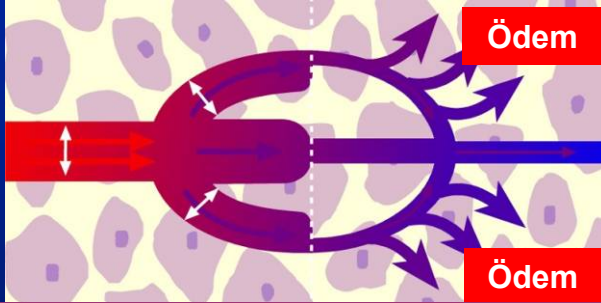
I.



## Arteriyel hipertansiyon

- Kasılmış kan damarları, yüksek direnç

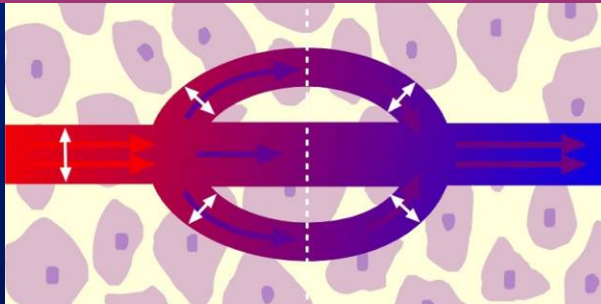
II.



## KKB'ler

- Arteriyel vazodilatasyona bağlı KB azalması
- Venodilatasyonun olmamasına bağlı ödem eğilimi
- KB azalması RAS'ı uyarır ve anjiyotensin II düzeyini artırır

III.



## KKB'ler + RAS inhibitörleri\*

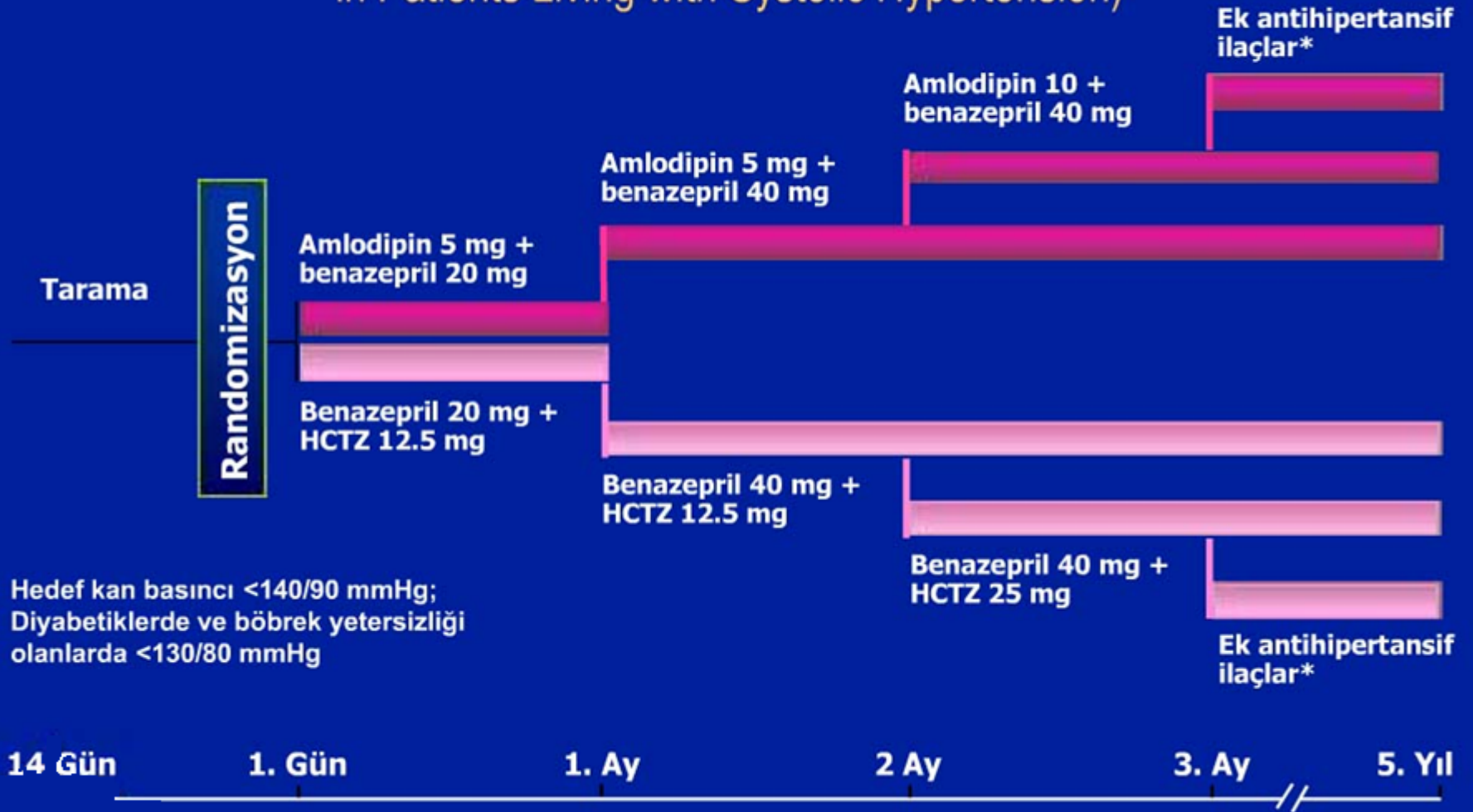
- RAS blokajı anjiyotensin II'nin etkilerini inhibe eder, ilave KB azalması sağlar
- RAS inhibitörleriyle ilave venodilatasyon ödemi azaltır

\*Anjiyotensin reseptör blokerleri ya da anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri



# ACCOMPLISH

(Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy  
in Patients Living with Systolic Hypertension)



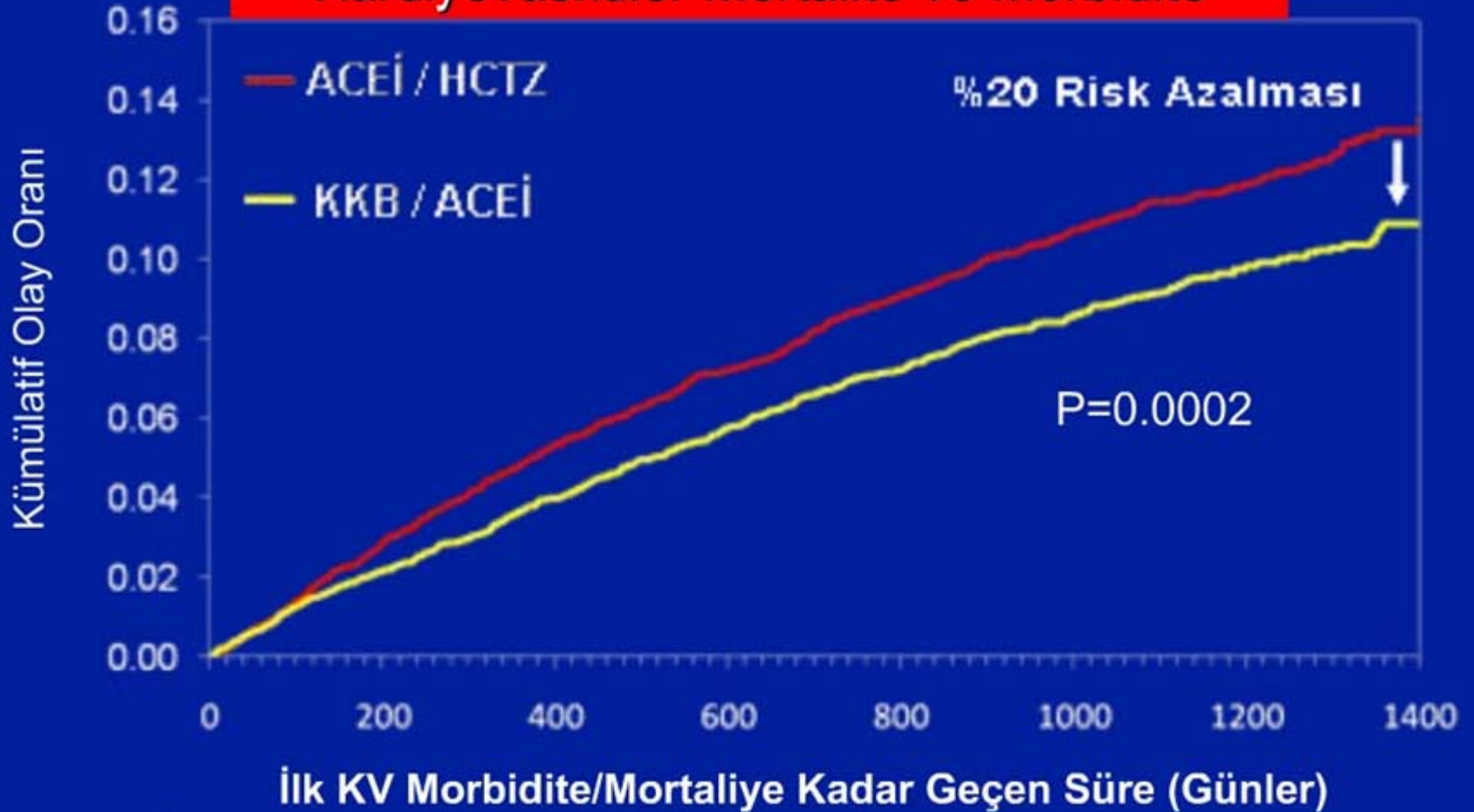
Hedef kan basıncı <140/90 mmHg;  
Diyabetiklerde ve böbrek yetersizliği  
olanlarda <130/80 mmHg

\*Beta blokerler; alfa blokerler; klonidin; "loop" diüretikleri

# ACCOMPLISH

(Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension)

## Kardiyovasküler Mortalite ve Morbidite



# Böbrek Hastalıklarında HT Tedavisi: Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Kullanımı

## Intervention

## Goal/Comment

- | Intervention  | Goal/Comment   |
|---|--|
| 1. Control BP (Level 1)                               | The goal is a sitting systolic BP in the 120s or less, if tolerated. The greater the proteinuria, the greater the benefit of the low goal. Text has recommended antihypertensive regimens.   |
| 2. ACEI therapy (Level 1)                             | Use ACEI even if normotensive. ACEI is first choice because of proven cardio protection. Use maximum recommended doses if tolerated. Goal is proteinuria <0.5 g/d.   |
| 3. ARB therapy (Level 1)                              | Proven antiproteinuric and renoprotective therapy. Studies are underway to assess cardiovascular protection compared with ACEI. ARB is first choice if ACEI-intolerant. Use maximum recommended doses, if tolerated. Goal is proteinuria <0.5 g/d. |
| 4. Combination ACEI and ARB therapies (Level 1)       | Adding ARB to maximum ACEI appears to reduce proteinuria further. However, BP may not be reduced further   |
| 5. Avoid DHCCB unless needed for BP control (Level 1) | DHCCBs are excellent antihypertensive agents but they are not antiproteinuric and may promote kidney disease progression. ARB therapy may mitigate these effects.  |

# Böbrek Hastalıklarında HT Tedavisi: Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Kullanımı

- |   |   |
|---|---|
| 6. $\beta$ -blocker therapy (Level 1)                                   | effects.<br>$\beta$ -blocker therapy is antiproteinuric compared to DHCCB-therapy.  |
| 7. Control protein intake (Level 1)                                     | Goal is 0.7 to 0.8 g/kg/d. Effect on proteinuria is nearly the same as that of the low BP goal. Soy proteins may offer advantages over other protein sources.   |
| 8. Restrict NaCl intake (Level 2) (Level 1 for BP control)              | Goal is 80 to 120 mmol/d ( $\approx$ 2.0 to 3.0 g Na) to optimize the antiproteinuric effects of ACEI, ARB, or NOH-CCB therapy. Lower salt intake controls BP, which may further reduce proteinuria.  |
| 9. Control fluid intake (Level 2)                                       | Goal is urine volume $<$ 2.0 L/d unless higher fluid intake is needed for specific reasons. In the MDRD Study A, each 1% greater urine volume was associated with a 1% increase in urine protein/creatinine ratio. Also, urine volumes $>$ 2.0 L/d were associated with faster GFR decline. |
| 10. NDH-CCB therapy (Level 2)   | This CCB class is antiproteinuric. It might also be renal protective based on observational studies.  |
| 11. Control blood lipids (Level 2) (Level 1 for cardiovascular benefit) | There is good evidence that statins are antiproteinuric and renoprotective.   |
| 12. Aldosterone antagonist therapy (Level 2)                            | Spirolactone is antiproteinuric in humans and in animal models independent of BP control.   |
| 13. Smoking cessation (Level 2)   | Cigarette smoking in humans increases proteinuria/albuminuria and is associated with faster kidney disease progression. Smoke condensate worsens proteinuria and glomerulosclerosis in experimental kidney disease in rats.   |

# **Kronik Böbrek Yetmezliğinde Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Kullanımı**

- **Hipertansiyon**
- **Diyaliz ilişkili hipotansiyon**
- **Sol ventrikül hipertrofisi**
- **Angina pectoris**
- **Diyastolik disfonksiyon**
- **Supraventriküler aritmi**

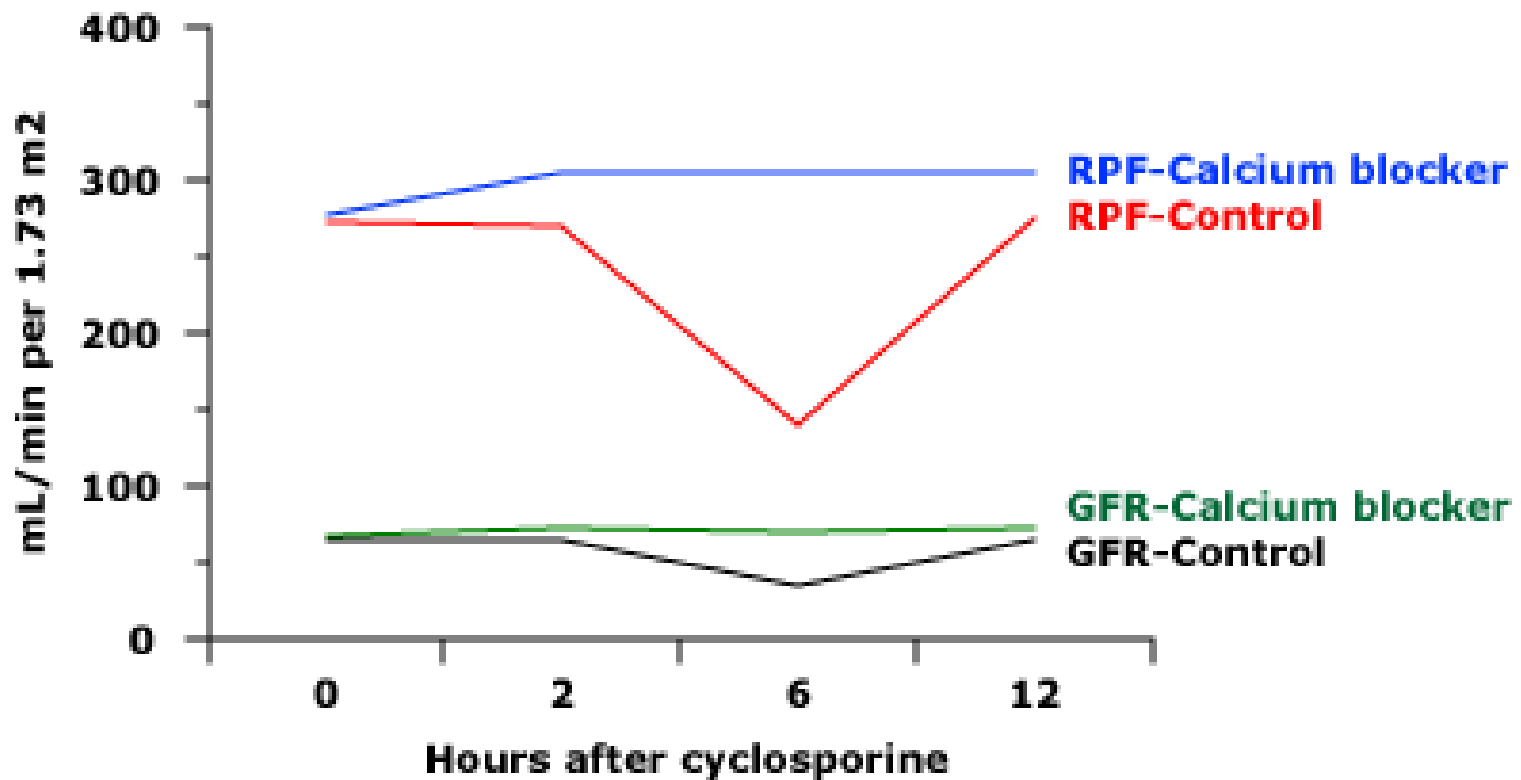
# Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Son Dönem Böbrek Yetmezliğinde Farmakokinetiği

İlaç	Protein bağlama (%)	Normal yarı ömrü (saat)	BY yarı ömrü (saat)	Diyalizle atılma	Doz ayarlaması
Amlodipin	98	40-50	50	Çalışılmamış Uzak ihtimal	Yok
Diltizem	77-86	2-5	2-4	Hayır	Yok
Felodipine	99	11-16	18	Hayır	Yok
Isradipine	96	8	3.1	Hayır	Yok
Nifedipine	95	2.0	4.0	Hayır	Yok
Verapamil	87	8-12	11.4	Hayır	Yok

# Renal Transplant Hastalarında Kalsiyum Kanal Bloker Kullanımı

- Seçilecek ilk ilaçlardır
- Siklosporinin nefrotoksik etkilerini azaltır.
- Renal hemodimađi düzeltir
- Graft fonksiyonunda gecikme ve allgraft aterosklerozunu azaltır
- İmmünsupresyon etkinliğini arttırır
- Siklosporin ve Tacrolimus ile birlikte kullanılırken emilimini etkiledikleri için dozları azaltılarak kullanılır

# Renal Transplant Hastalarında Kalsiyum Kanal Bloker Kullanımı





# SONUÇ

- Kısa etkili KKB'leri hipertansiyon tedavisinde kullanılmamalıdır!
- Uzun etkili KKB'leri hipertansiyon ve anjina tedavisinde güvenli olarak kullanılabilir.
- Kalp yetmezliğine karşı koruyucu değildir.

# SONUÇ

- **KKB'leri etkin kan basıncı düşüşü sağlamakta ve iyi tolere edilmektedirler.**
- **Hızlı antihipertansif etkileri tedaviye uyumu kolaylaştırır.**

# SONUÇ

- **Hipertansiyon ve renal hastalıklı hastalarda kan basıncı tek ilaç ile kontrol altına alınmamaktadır.**
- **Bu hastalarda kombinasyon tedavileri gereklidir.RAS blokerleri ile çok iyi kombine edilmektedirler ve dismetabolik yan etkileri yoktur.**
- **Nondihiropiridin grubu KKBlerinin antiproteinürik etkileri daha fazladır.**

# Böbrek Hastalıklarında Öneriler

- **GFR > 60 ml/dk ,proteinüri ve DM yoksa KKB 1.basamak olarak kullanılabilir.**
- **GFR < 60 ml/dk , proteinüri ve DM yoksa yine 1.basamak olarak KKB kullanılabilir ancak bu durumda genellikle kombinasyon (RAS blokerleri ile) gerekir.**
- **Proteinürisi olan hastalarda RAS blokerleri 1.tercihtir. Kan basıncı ve proteinürinin kontrolünde KKBleri (nondihidropiridin grubu) ile kombinasyonu uygundur.**

