



Kombinasyon tedavisi

Prof.Dr.Çetin Erol
AÜTF Kardiyoloji ABD

Kan basıncı (KB) kontrolünde güncel yaklaşım:

- Daha iyi etki mekanizması
- Tedavide KB kontrolünün ötesi fayda
- Daha iyi tedavi uyumu
 - (motive hasta, bilinçli doktor ve ortak hedef)
- Tedavi başlangıcında ya da KB kontrol edilemediğinde akılcı kombinasyonlar

İdeal Antihipertansif İlaç

1999 WHO / ISH Hipertansiyon Tedavi İlkeleri

1. Tüm hipertansif hastalarda etkilidir.
2. Kan basıncını etkili olarak düşürür.
3. Negatif metabolik yan etkilere sahiptir.
4. Hedef organ hasarını önler (morbidite ve mortalite ↓).
5. Günlük tek doz ile 24 saat kan basıncı kontrolü sağlar.
6. Ucuzdur.

Kombinasyon

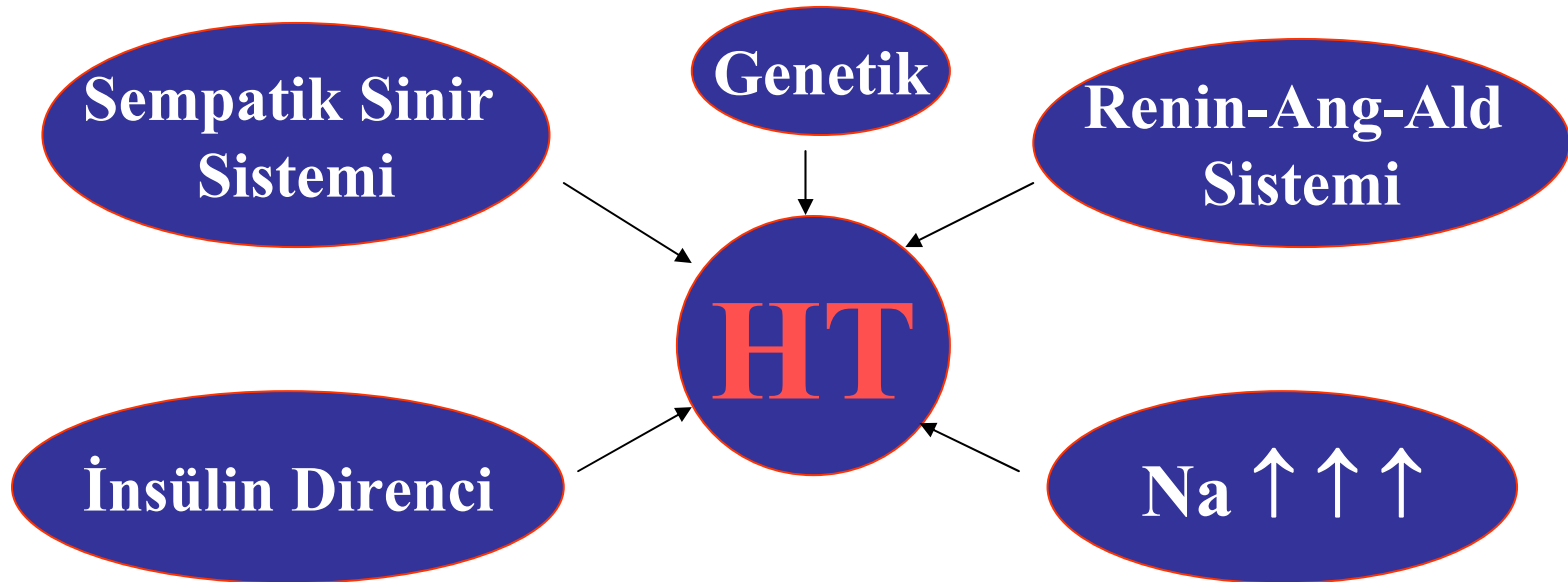
Hipertansiyon çalışmaları kombine tedavi alan hastalar

ÇALIŞMA	Tedavi kolu 1	Tedavi kolu 2
LIFE	Losartan %91	Atenolol %90
VALUE	Valsartan %73	Amlodipin %65
ASCOT	Amlodipin %85	Atenolol %91

Neden Monoterapi Yetersiz?

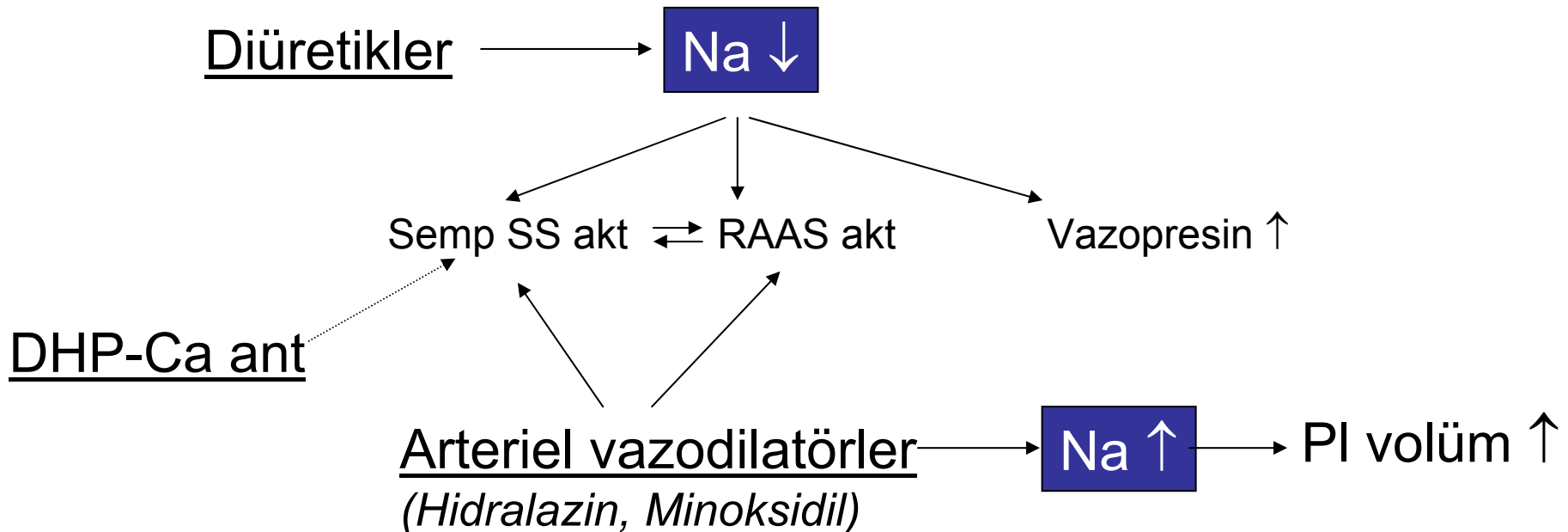
‘İlaçlara heterojen yanıt’

Esansiyel hipertansiyon patogeneğinde bir çok farklı mekanizmanın rolü vardır



Neden Monoterapi Yetersiz?

Bir anti-HT ilaç etki gösterirken karşı patofizyolojik mekanizmaları uyarabilir

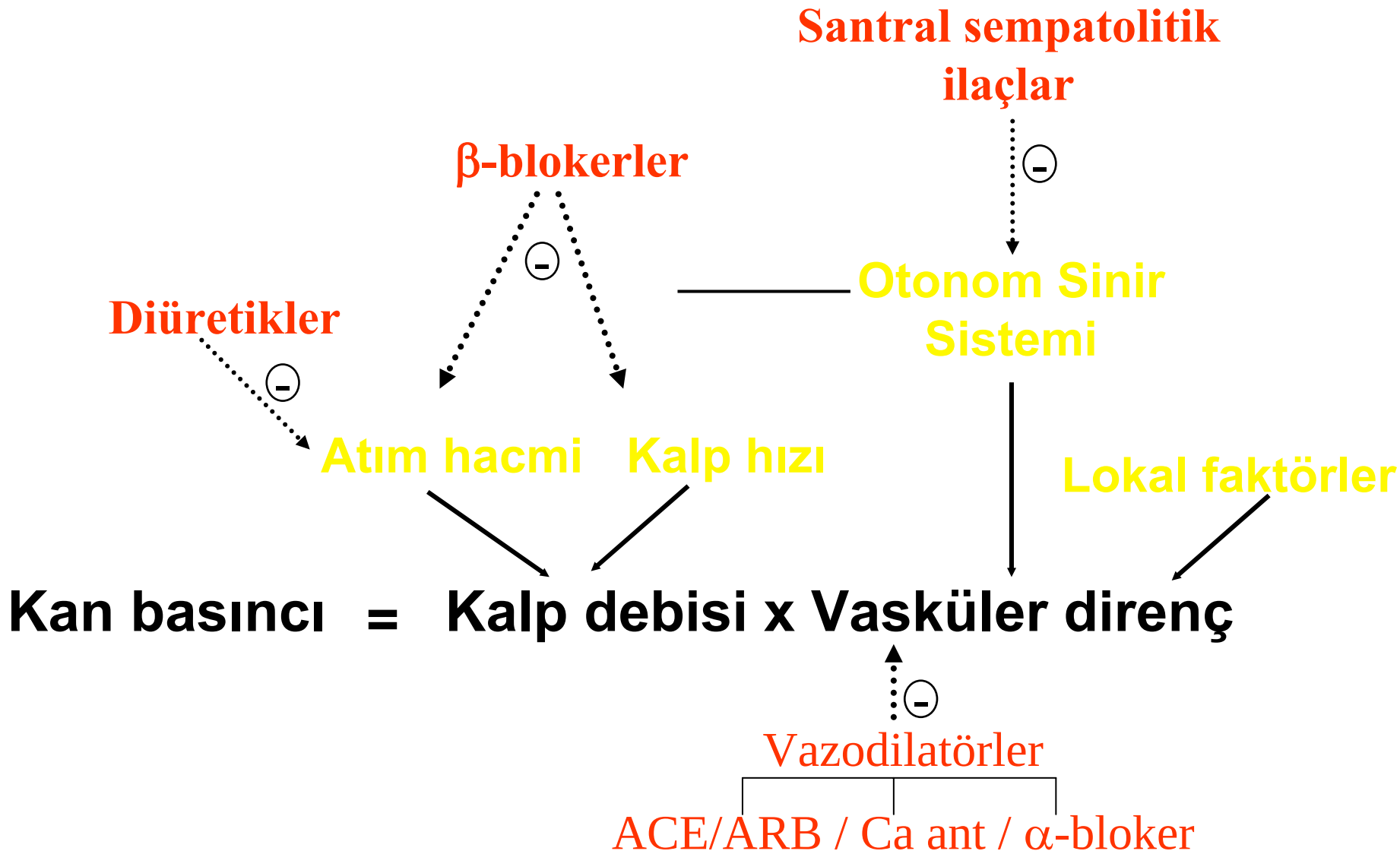


Kombine Tedavinin Mantığı

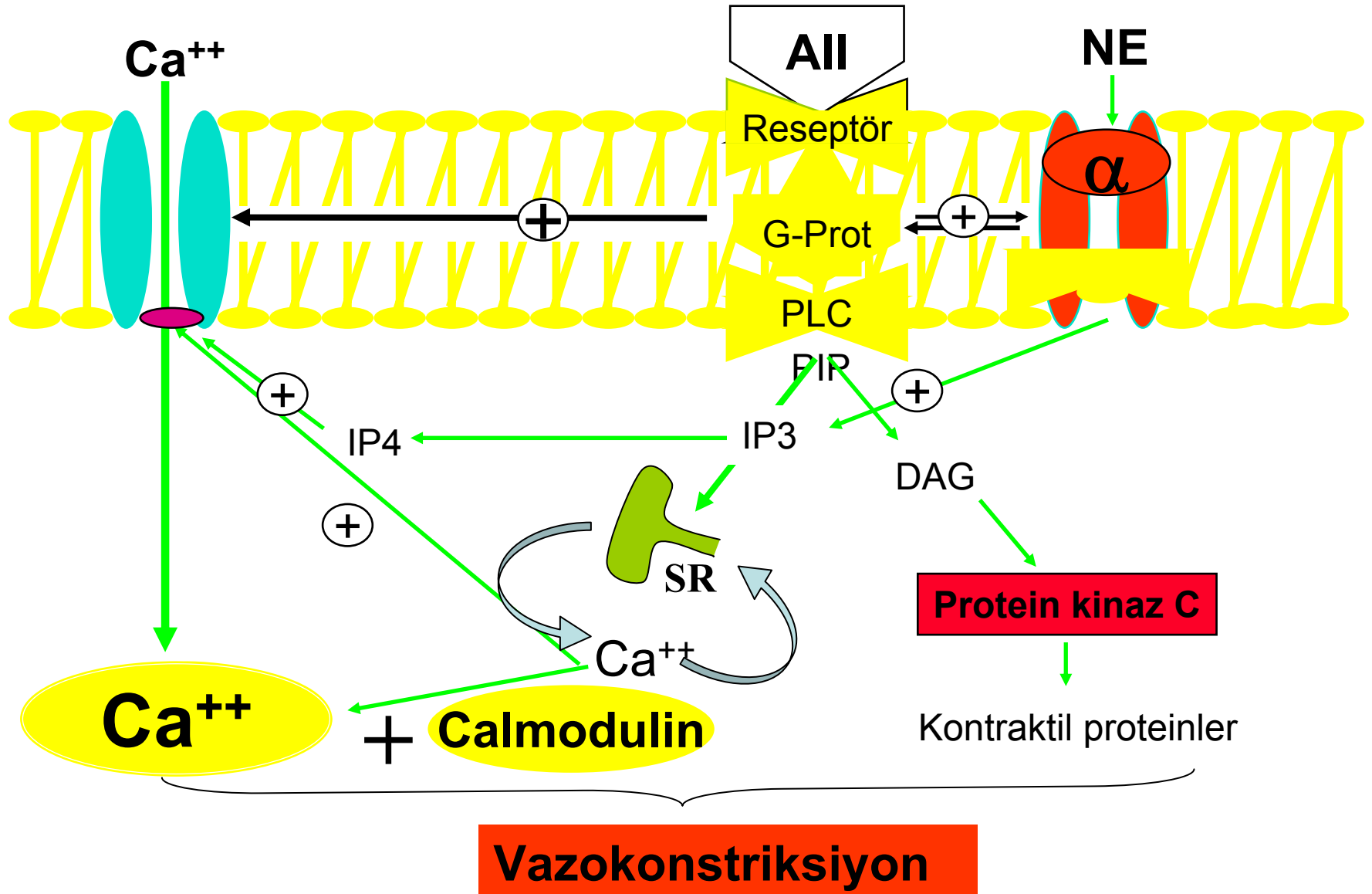
1) Daha fazla KB düşüşü, hedef KB değerine daha fazla ulaşma şansı.

✓ Anti-Ht etkide aditif farmakolojik özellik taşıyan ilaçların birlikte kullanımı

Aditif antihipertansif etki-Hemodinamik



Hücresel seviyede aditif antihipertansif etki



2) Anti-HT tedaviye yanıtın artırılması.

“Bir sınıftaki ilaca yanıt veren hasta diğer sınıf ilaca dirençli olabilir. Farklı fizyolojik etkiye sahip iki farklı sınıftan iki ilacın kombinasyonu daha geniş hasta grubunda, hatta düşük dozlarda bile, daha iyi KB kontrolü sağlayabilir”

3) Biribirlerinin olumsuz metabolik yan etkilerini giderebilen farklı anti-Ht ilaç gruplarının birlikte kullanımı.

- ✓ **Daha az yan etki nedeniyle ilacın tolere edilebilirliği artar**

Kombine Tedavi İlaçlarının Tolere Edilebilirliğini ↑

İLAÇ – A

İLAÇ – B

B ilacı ile önlenen yan etki

DHP – Ca ant

Beta bloker

Çarpıntı

DHP – Ca ant

ACE inhibitörü

Periferik ödem

Diüretik

ACE inhibitörü

Hipokalemi, insülin direnci

Diüretik

Beta bloker

Hipokalemi

Antiadrenerjik

Diüretik

Ödem, yalancı direnç

Diüretik

Alfa bloker

Dislipidemi

Tiyazid grubu diüretik

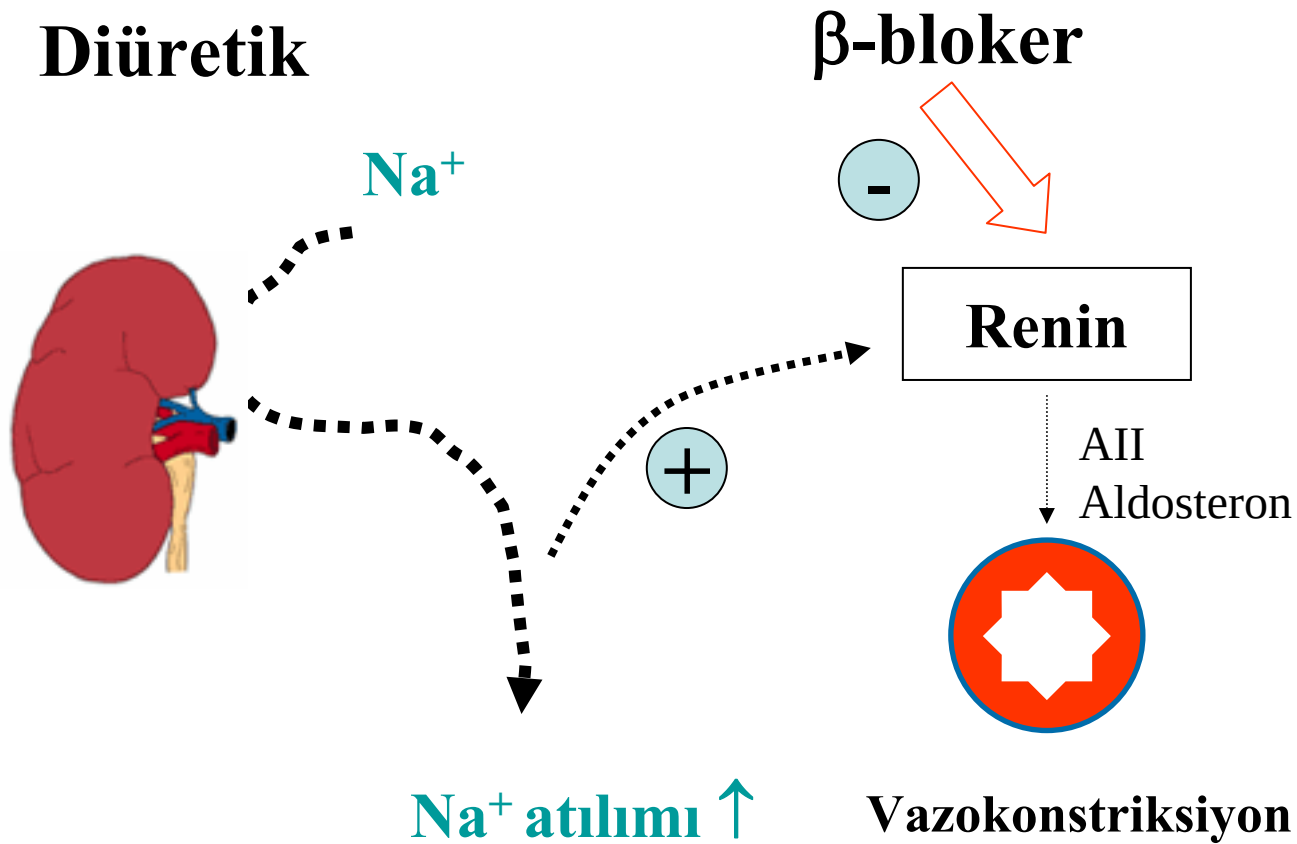
K tutucu diüretik

Hipokalemi, hipomagnezemi

4) Spesifik hedef organ üzerine biribirlerini tamamlayıcı etkiye sahip, farklı anti-HT ilaçların birlikte kullanımı

Antihipertansif kombinasyonlar

Beta bloker + Diüretik

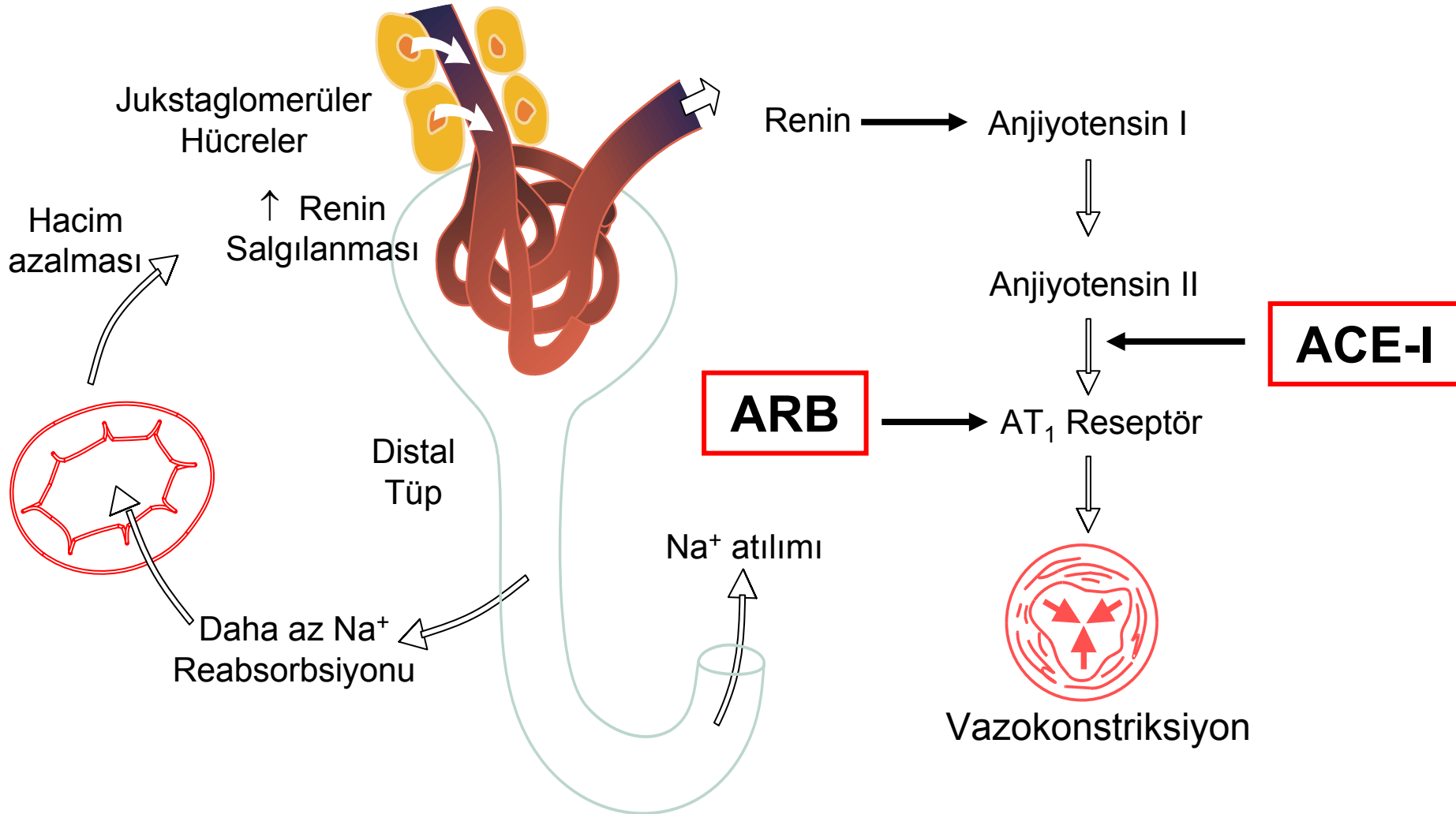


Beta bloker + Diüretik

- Avantaj:
 - Etkin kan basıncı kontrolü
- Dezavantaj:
 - Uzun dönem kullanımda serum
 - ürik asit ↑
 - glukoz ↑
 - trigliserit ↑
 - seksüel disfonksiyon

ACE-I / ARB + Diüretik

Diüretik etkisi



ACE / ARB + Diüretik

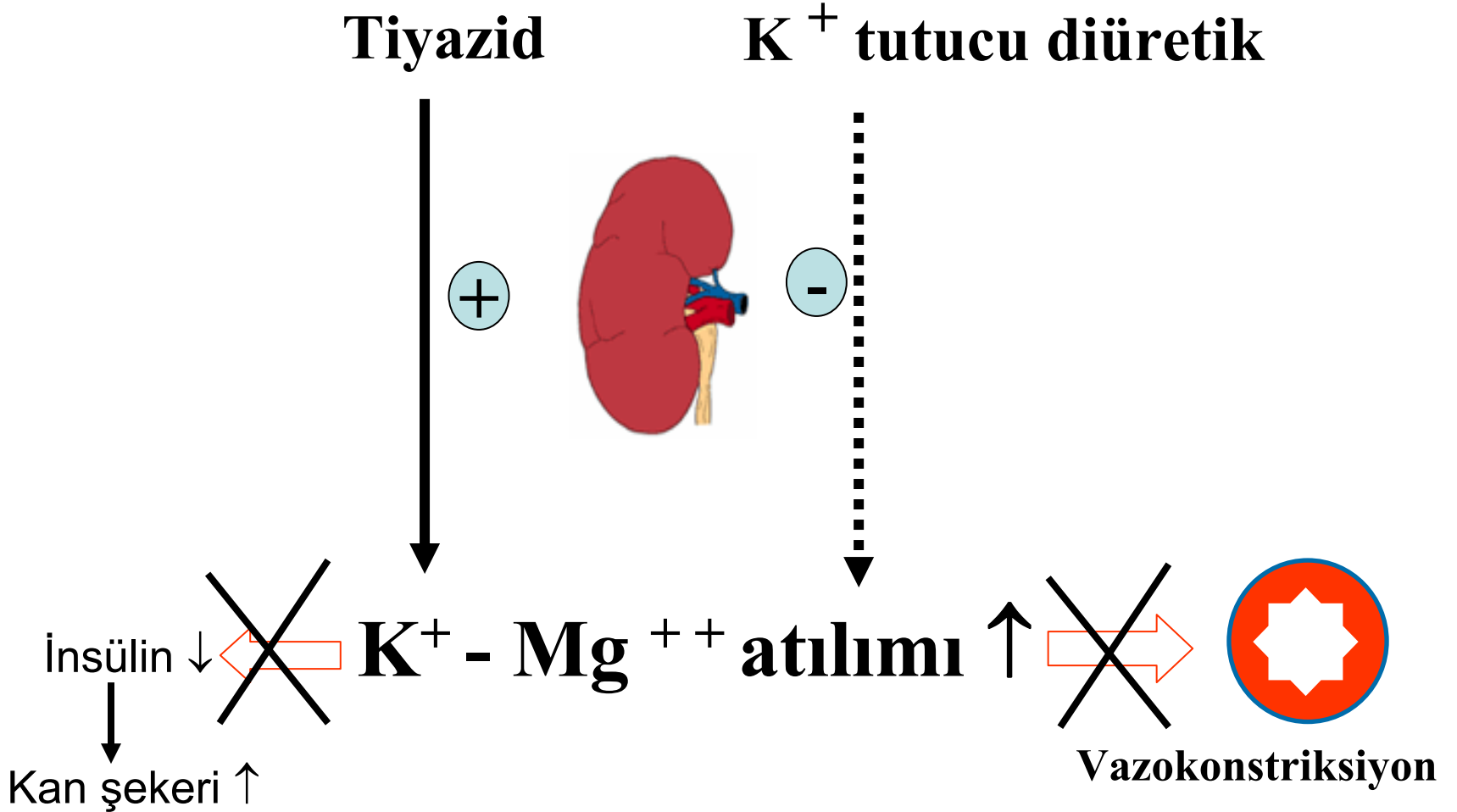
- Diüretik kullanımına bağlı oluşabilecek
 - ✓ Hipokalemi
 - ✓ Lipid ve glukoz metabolizması ve ürik asit düzeyi üzerine olan olumsuz etkiler

ACE / ARB kullanımı ile önlenabilir

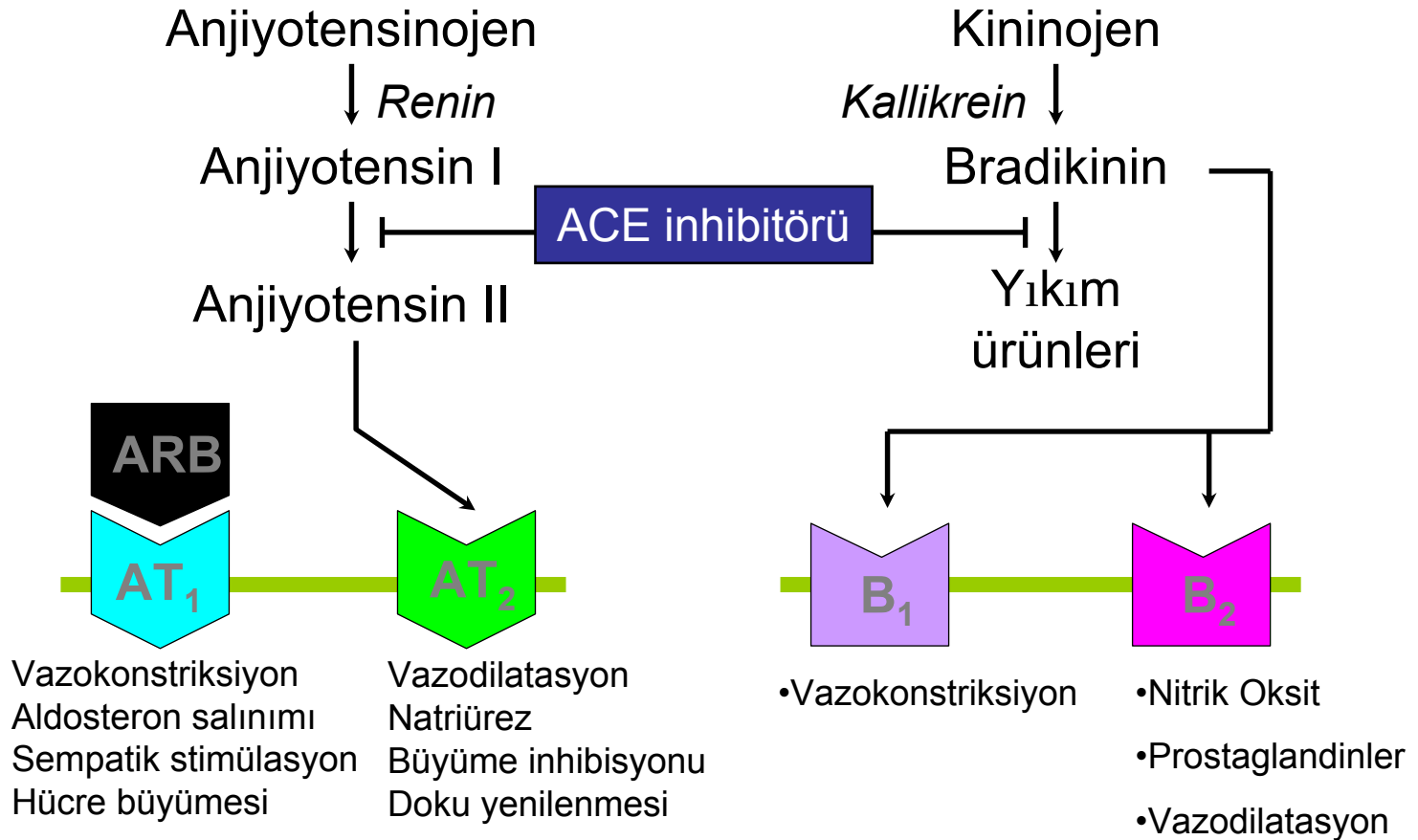
Potansiyel avantajları:

- ✓ Konjestif kalp yetmezliği
- ✓ Sol ventrikül hipertrofisi
- ✓ Diabetik nefropati
- ✓ Siyah ırk

Diüretik + Diüretik



ACE/AT₁ Bloker Sinerjisi



ONTARGET: Sonuç

- $ACE + ARB = ACE (+ \text{ yan etki})$

ACE + ARB

Endikasyonlar

Olası

Diyabetik nefropati ?

Kalp yetersizliği (VALHEFT, CHARM)?

Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Kardiyovasküler Etkileri

	SA/AV Node	Vasküler tonus
Fenilalkilaminler (Verapamil)	+++++	++++
Benzotiyazepinler (Diltiazem)	++++	+++
Dihidropiridinler (Nifedipin)	+ / 0	+++++

İKİ AYRI KALSİYUM KANAL BLOKERİ KOMBİNASYONU

- Bu tarz bir kombinasyonun etkinliğini kanıtlayan yeterli kontrollü çalışma bulunmamaktadır

Beta bloker + KKB

- KKB
 - Taşikardi
 - ↑ sempatik aktivite
 - Vazodilatasyon
(ayak bileği ödemi ve flushing)
- Beta bloker
 - Kardiyak debi ↓
 - Vazokonstriksiyon

Bu iki grup ilacın birlikte kullanımı ilaçların tolerabilitesini artırırken additif etki gösterir

Beta bloker + KKB

- ✓ Özellikle hipertansif ve anginası olan hastalarda kullanılabilecek bir kombinasyon
- ✓ Verapamil /Diltiazem ile beta bloker kombinasyonu yapıldı ise AV blok açısından dikkatli olunmalı

Beta bloker + ACE/ARB

- Her iki ilaçta renin anjiotensin aldosteron sisteminin supresyonu ile antihipertansif etki gösterir
- Bu kombinasyonun teorik olarak etkili olmaması beklenir

Özellikle MI sonrası ve KKY olan hipertansif hastalarda seçilebilecek bir kombinasyondur

Beta bloker + ACE/ARB

Beta bloker + ACE ya da ARB kombinasyonu konusunda tartışmalar olsa da genç, yüksek renin düzeyi olan ve artmış sempatik aktivasyonu olan hastalarda kullanımı mantıklı gözükmektedir

(“Sabit doz kombinasyonların anti-HT etkisi düşük”)

KKB + Diüretik

Endikasyonlar

Başlıca

Yaşlıda izole sistolik HT

Olası

Antihipertansif etkisi Na alımından etkilenmez

ACE/ARB + KKB

- **ACE / ARB**

- Yüksek renin düzeyi olan hastalarda etkin
- Renin anjiotensin sistemi (RAS) ve sempatik aktiviteyi baskılar

- **KKB**

- Düşük renin düzeyi olan hastalarda etkin
- Bazıları RAS ve sempatik aktiviteyi artırır

- Her iki ilaç grubu da
 - Fiziksel, mental ve seksüel aktivite üzerine nötr etkili
 - Beraber kullanıldıklarında additif etkililer
 - Her iki ilaçta vazodilatör ve natriüretik etkiye sahip
 - Daha az ayak bileği ödemi

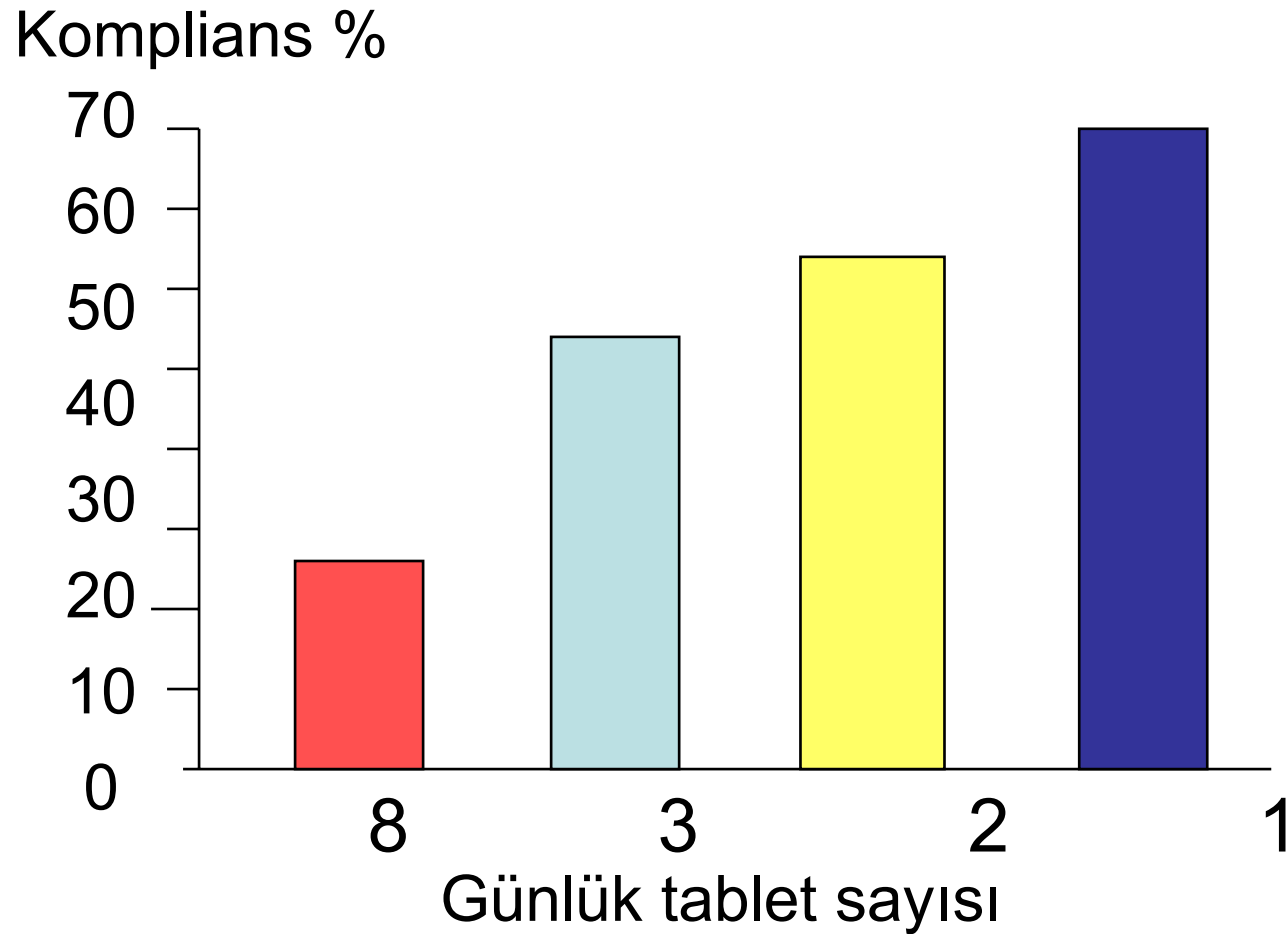
Kombinasyon tedavisi mükemmel mi?

- **Kan basıncında aşırı düşme riski**
- **Uygunsuz kombinasyon seçimi**
- **Komplians ↓**

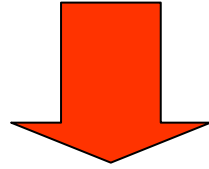
Uygunsuz Kombinasyonlar

İLAÇ – A	İLAÇ – B	B ilacının agreve edebileceği potansiyel yan etki
Diüretik	Vazodilatörler	Hipokalemi
Non DHP – Ca ant	Beta bloker	Atriyoventriküler blok, bradikardi
Alfa bloker	Diüretik	İlk doz hipotansiyonu
ACE inhibitörü	Yüksek doz diüretik	GFR de azalma
ACE inhibitörü	K ⁺ tutucu diüretik	Hiperkalemi

Tablet ↑ = Komplians ↓



Kombinasyon Tedavisinde Kompliansı Artırmak İçin Çözüm?



**Tek tablet içerisinde sabit dozda kombine
ilaç tedavisi**

Sabit Doz Kombine İlaç Tedavisinin Avantajları

- 1) Uygunsuz kombinasyon şansı yok**
- 2) Daha geniş hasta grubunda etki**
- 3) Daha fazla KB düşürücü etki**
- 4) Hasta ve (Dr) uyumunda artış**
- 5) Daha düşük maliyet**

Serbest kombinasyona karşı sabit kombinasyonun avantajları

	Sabit	Serbest
Tedavinin basitliği	+	—
Uyum	+	—
Etkililik	+	+
Tolerabilite	+*	—
Maliyet	+	—
Esneklik	—	+

*Sabit doz kombinasyonlarında genellikle daha düşük dozlar kullanılır

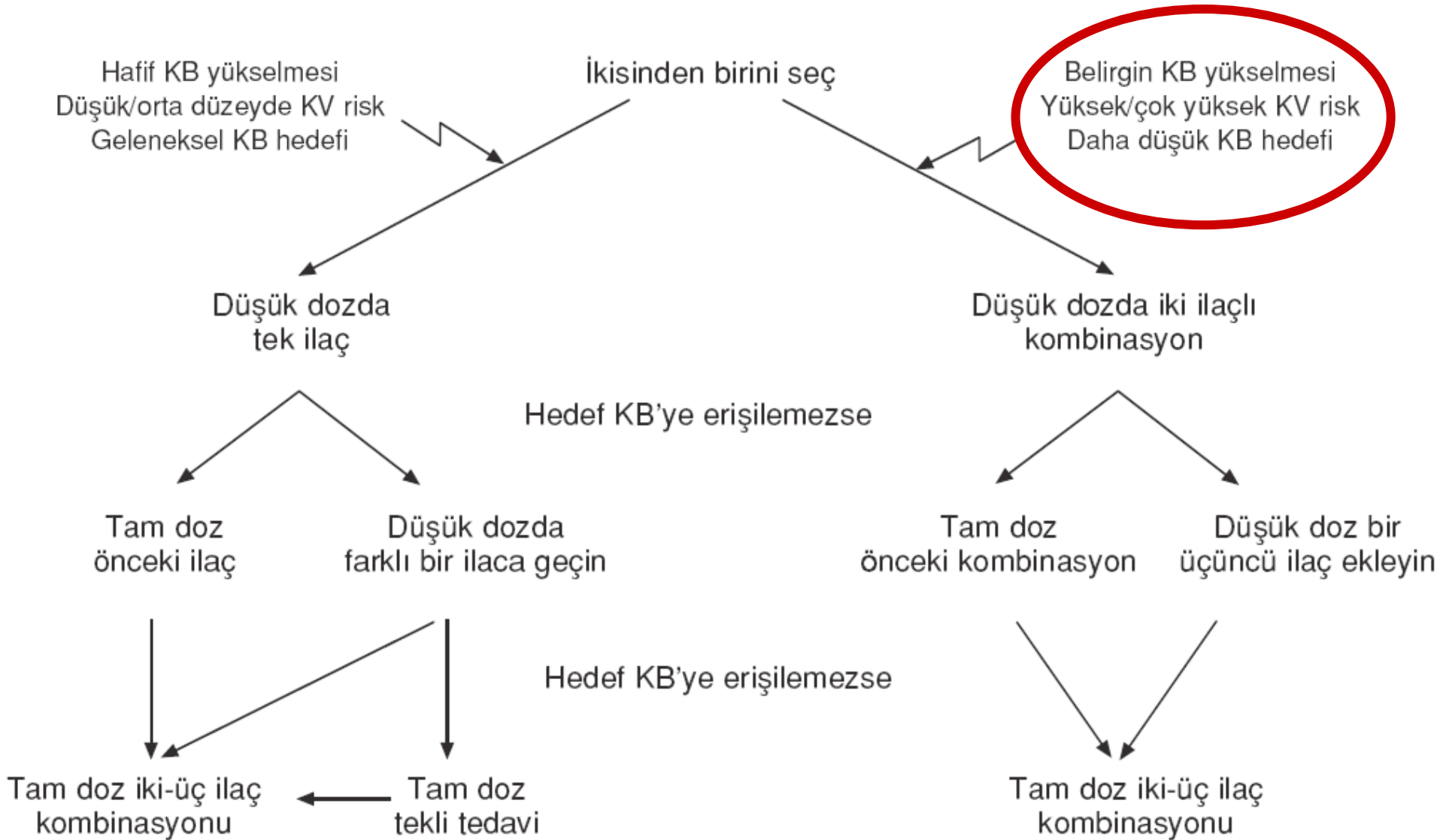
+ = potansiyel avantaj

Başlangıç tedavisinde
kombinasyon tercih edilmeli mi?

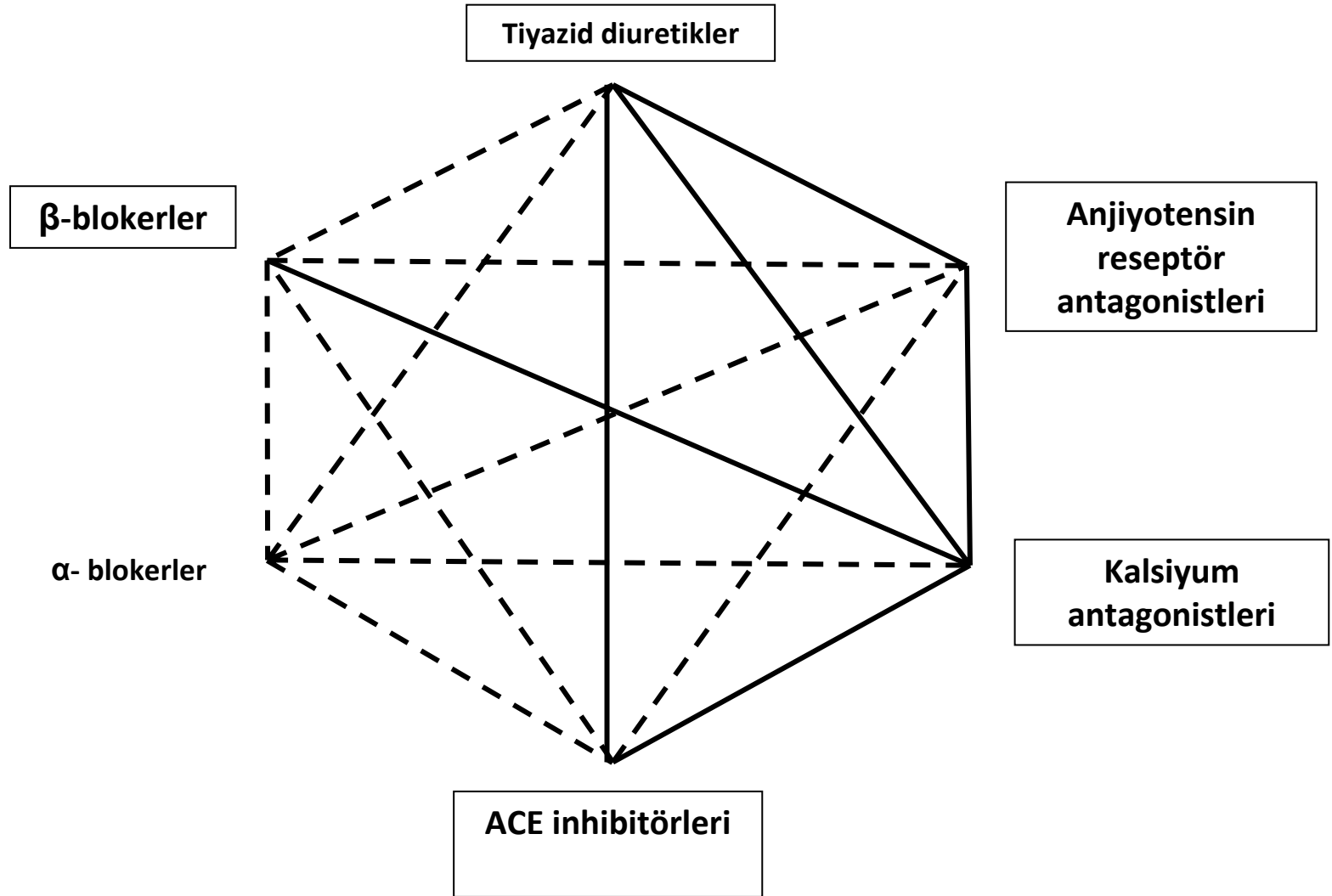
Amerikan Kılavuzu: JNC 7

- Optimal doz ve sürede kullanıldıklarında tüm antihipertansifler yaklaşık aynı derecede kan basıncı düşüşü sağlarlar (S:20/D:10 mmHg)
- Kan basıncı $\geq 160/100$ ise direkt olarak kombinasyon tedavisi uygulanmalıdır
- Yüksek riskli hastada kan basıncı $\geq 150/90$ ise direkt olarak kombinasyon tedavisi uygulanmalıdır

ESH/ESC-2007 Hipertansiyon Tedavi Kılavuzu: Tedavi Stratejisi



ESH/ESC 2007 Kılavuzu: önerilen olası kombinasyonlar



Beta bloker + Diüretik

- Metabolik sendrom ve diyabet riski yüksek bireylerde tavsiye edilmiyor

ESH/ESC 2007 Kılavuzu

Önerilen kombinasyonlar

- ACE – Diüretik
- ARB – Diüretik
- ACE – KKB
- ARB – KKB
- Beta bloker – KKB

ESH/ESC 2007 Kılavuzu

Önerilen kombinasyonlar

- RAS (ACE/ARB) – Diüretik
- RAS (ACE/ARB) – KKB
- Beta bloker – KKB

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 4, 2008

VOL. 359 NO. 23

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.,
D.,

ACCOMPLISH

BACKGROUND

The optimal treatment with an ACE inhibitor and a dihydropyridine calcium channel blocker and a diuretic for the rate of cardiovascular morbidity and mortality in high-risk patients with hypertension is uncertain.

METHODS

ACE + KKB > ACE + DÜ

Michigan Health B.P.); the State of Michigan (A.W.); the University of Michigan School of Medicine (B.); Sahlgrenska University Hospital, Sweden (D.); AstraZeneca Pharmaceuticals, East Amherst, N.Y. (G.); and the Department of Medicine, Dur-

Tesekkürler