

İlaç Tedavisi: Monoterapi mi? Kombinasyon mu? Sabit Doz Kombinasyonu mu?

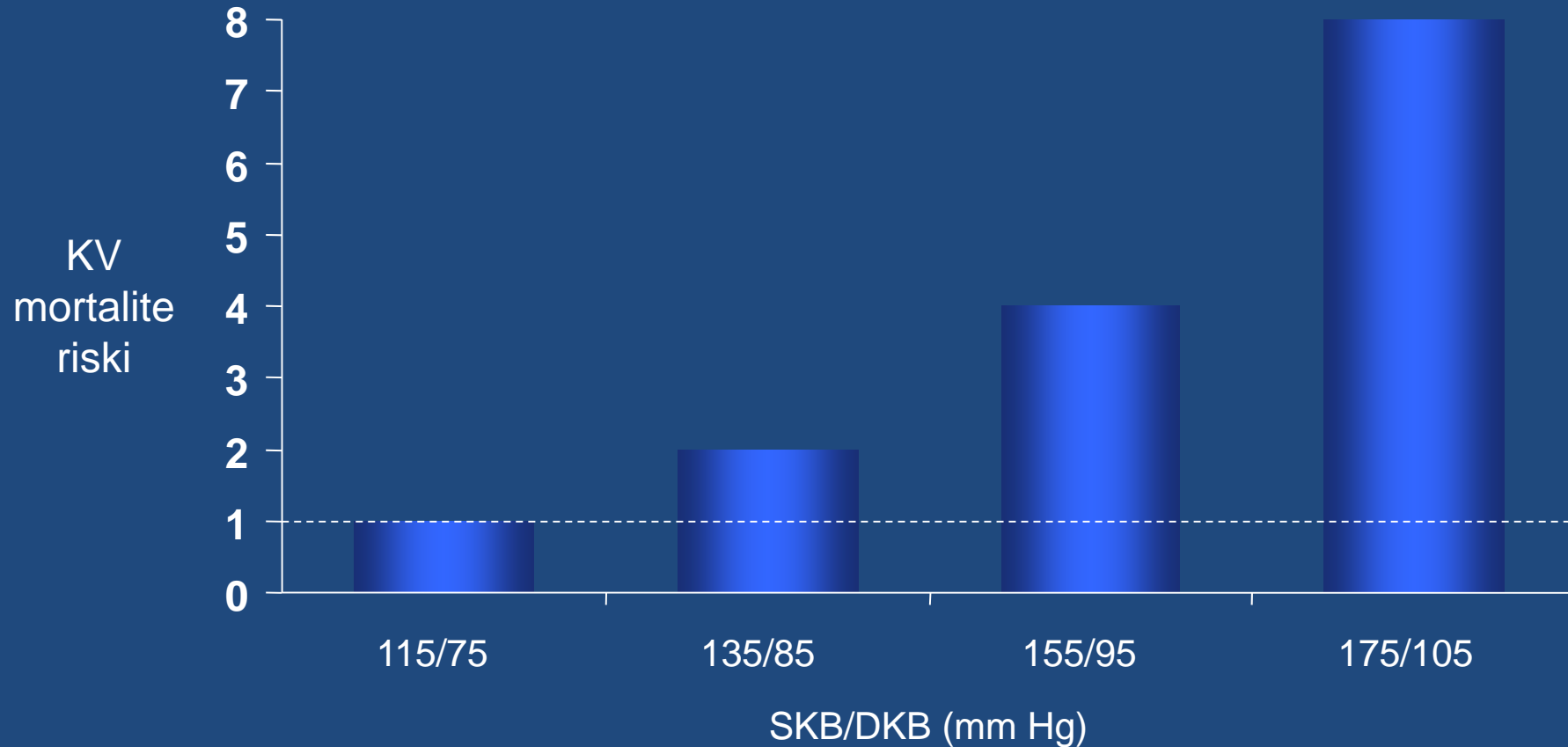
Doç. Dr. Başol CANBAKAN

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma
Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

Plan

- Kan Basıncı Kontrolünün Önemi ve Kardiyovasküler Sonuçlar Üzerine Etkisi
- Kan Basıncı Kontrolünün Günümüzdeki Düzeyi
- Antihipertansif İlaçların Etki Mekanizmaları
- Monoterapinin Etkinliği
- Kombinasyon Tedavilerinin Etkinliği
- Serbest Kombinasyon Tedavisi ile Sabit Doz Kombinasyonu Arasındaki Farklar

KB'nin Her 20/10 mm Hg Artışında Kardiyovasküler Mortalite İki Kat Artar

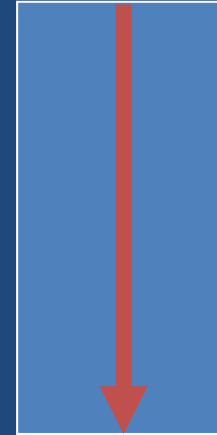
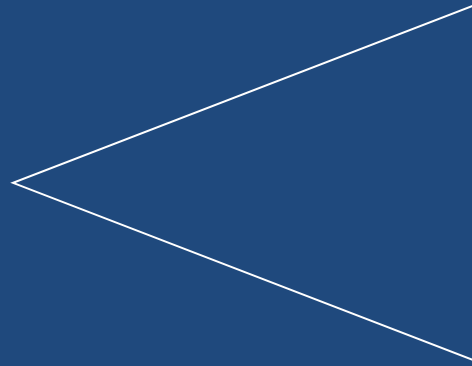


*Individuals aged 40-70 years, starting at BP 115/75 mm Hg.
CV, cardiovascular; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure
Lewington S, et al. *Lancet*. 2002; 60:1903-1913.
JNC 7. *JAMA*. 2003;289:2560-2572.

Kan Basıncında 2 mm Hg'lık Düşüş Bile KV Olayları %10 'a Kadar Azaltır

- 61 prospektif, gözlemsel çalışmanın meta-analizi
- 1 milyon erişkin

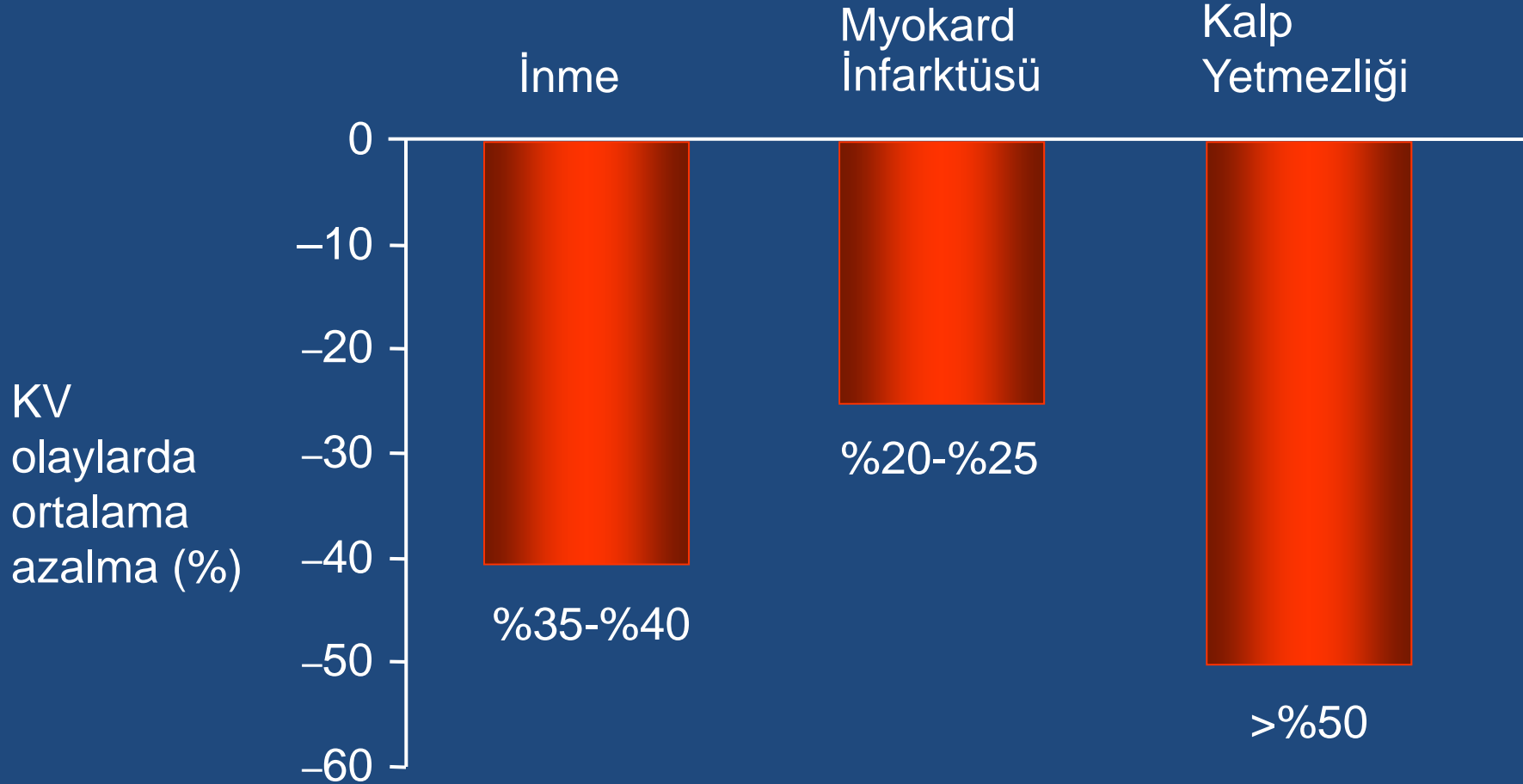
Ortalama SKB'nda
2 mm Hg lık
azalma



7% iskemik kalp
hastalığı
mortalite riskinde
azalma

10% inmeye bağlı
mortalite riskinde
azalma

Uzun Süreli Antihipertansif Tedavi KV Olayları Belirgin Olarak Azaltır

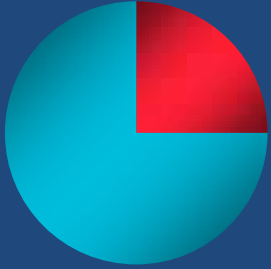


“Amaç: Hedefe Ulaşmak”

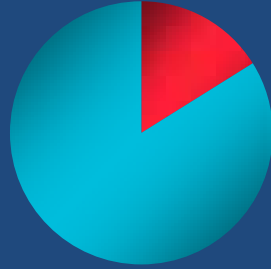
Hipertansiyon	-ARTI- Diabet veya Renal Hastalık
< 140/90 mmHg	< 130/80 mmHg

Dünyada Durum

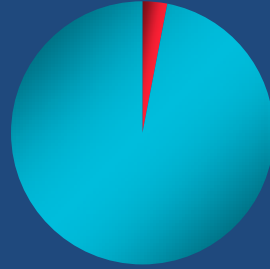
KB kontrol altında olan hastalar (<140/90 mm Hg)



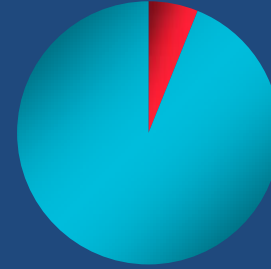
Belçika 25%



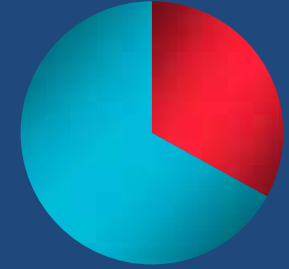
Kanada 16%



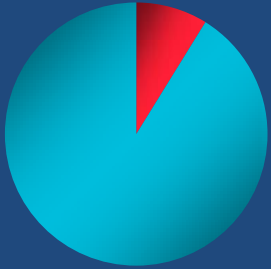
Çin 3%



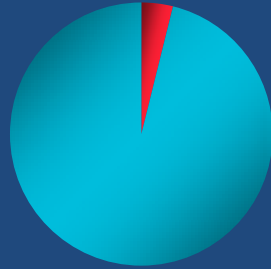
İngiltere 6%



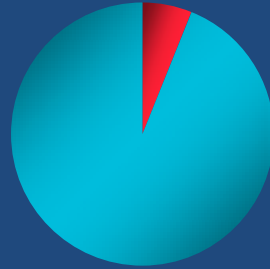
Fransa 33%



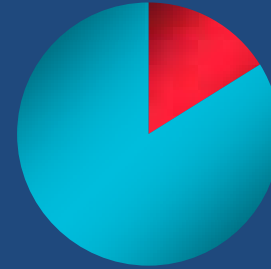
İtalya 9%



Polonya 4%



Rusya 6%



İspanya 16%

ABD'de Durum

	NHANES1 1976-1980	NHANES2 1980-1991	NHANES3 1991-1994	NHANES 1999-2000	NHANES 2007-2008
Farkındalık	51	73	68.4	70	81
Tedavi	31	55	53.6	59	72
Kontrol	10	29	27.4	34	50

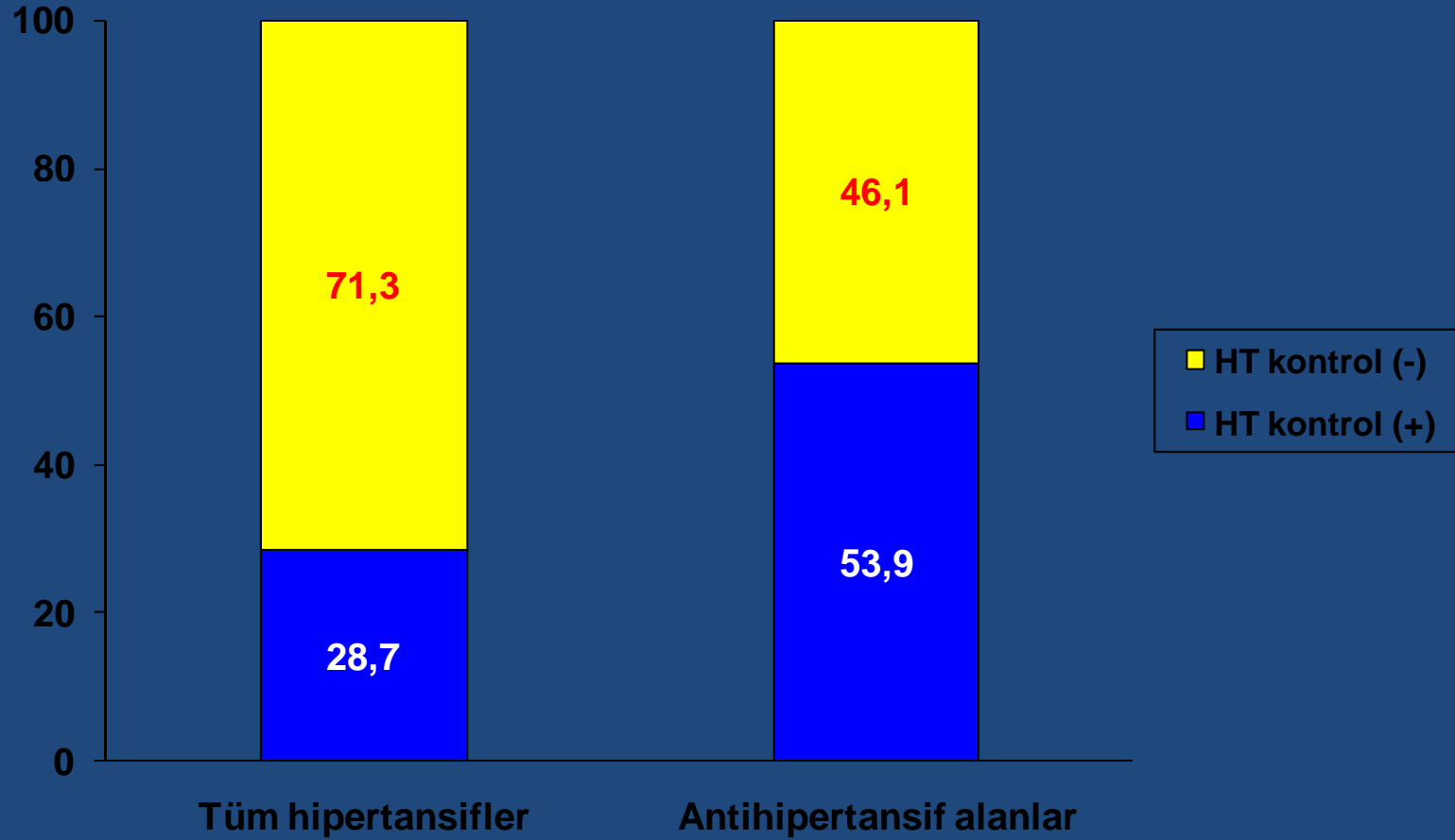
Veriler 18-74 yaş grubuna ait.

SKB \geq 140 mmHg ve/veya DKB \geq 90 mmHg.

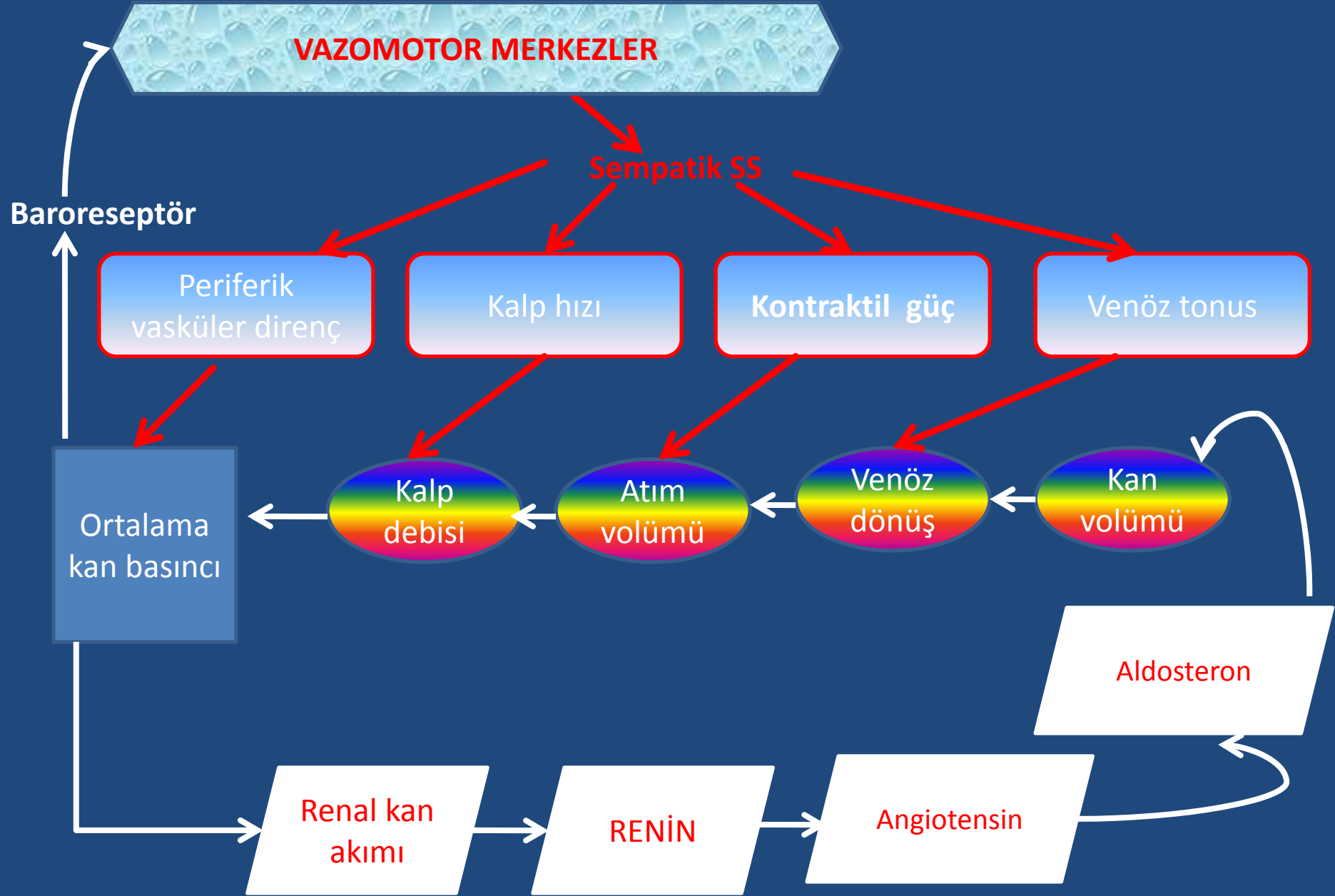
Kontrol SKB $<$ 140 mmHg ve DKB $<$ 90 mmHg

JAMA 2010; 303:2043

Ülkemizde Durum



Kan Basıncını Etkileyen Mekanizmalar



Antihipertansif İlaçlar (Etki Mekanizmaları)

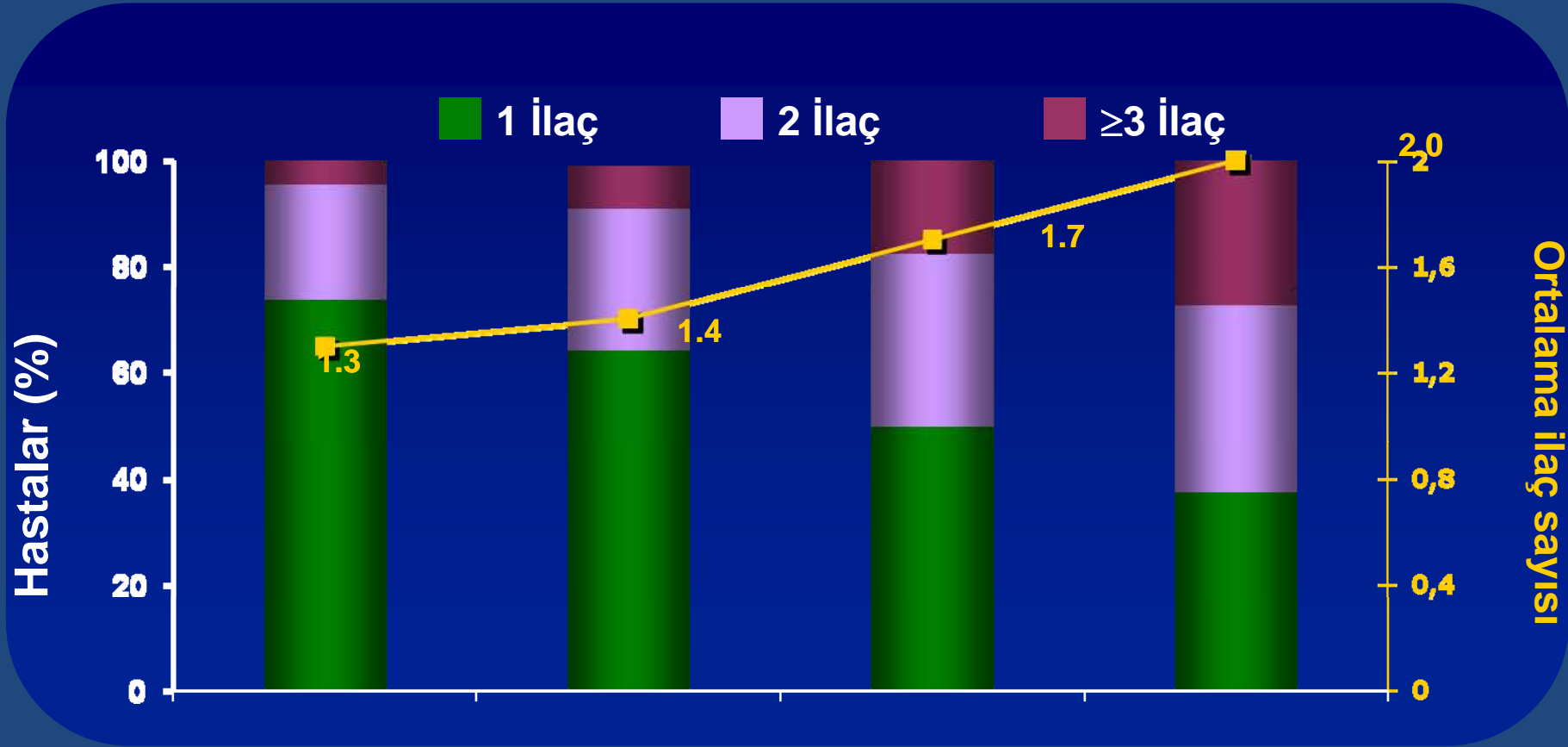
İlaç Grubu	Etki Mekanizması
Diüretik	Thiazide diüretikleri distal tübüllerde NaCl reabsorpsiyonunu bloke eder
ACE-İ	AT II aracılı etkileri (vazokonstriksiyon, aldosteron salınımının uyarılması) azaltır, kinin aracılı vazodilatasyonu artırır.
ARB	AT-1 reseptör blokajı ile AT II'nin vasküler ve myokardial düzeydeki etkilerini antagonize eder
CCB	Vasküler düz kas relaksasyonu ile vasküler direnci azaltır
BB	Renin salınımını direk baskılayarak ve beta-adrenerjik sempatik stimülasyonu engelleyerek myokard kontraktilitesi ve kalp hızını azaltır

Monoterapi Yeterli mi?

ALLHAT: Hastalar

- Ortalama yaş = 67
- Siyah %32
- Kadın %47
- Bazal KB: 146/84 mmHg
- Antihipertansif kullanan hasta oranı %90
- Önceden MI veya inme öyküsü: %23
- Tip 2 Diabet: %36

ALLHAT Çalışması ve KB Kontrolü



6 ay

1 yıl

3 yıl

5 yıl

Kan basıncı kontrolü <140/90 mmHg

%49.8

%55.2

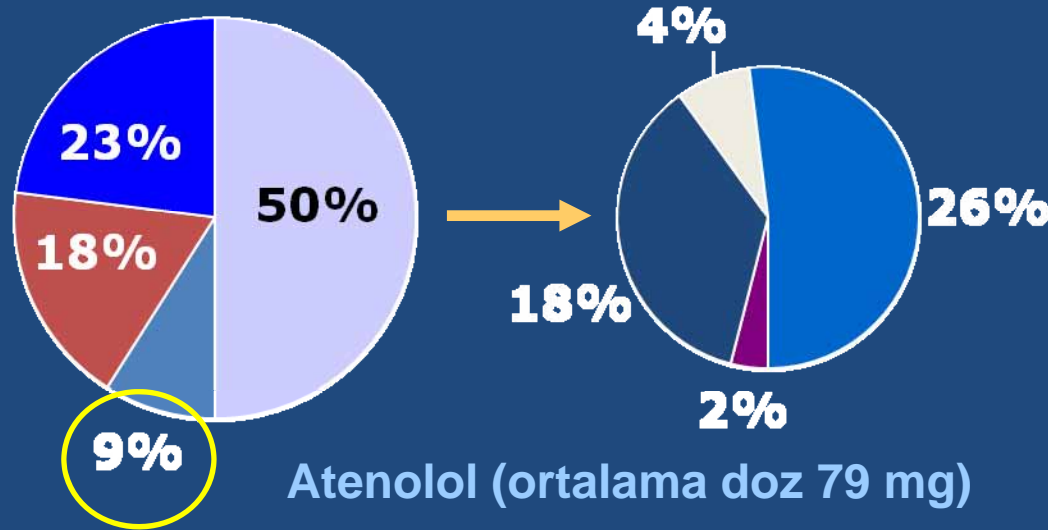
%62.3

%65.6

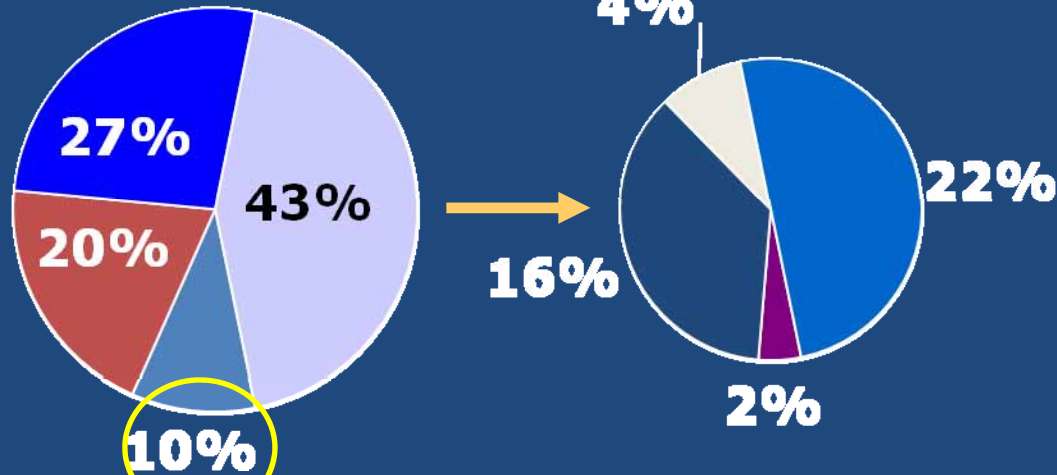
Cushman WC, et al. J Clin Hypertens. 2002;4:393-405.

LIFE Çalışması Tedavi Dağılımı*

Losartan (ortalama doz 82 mg)

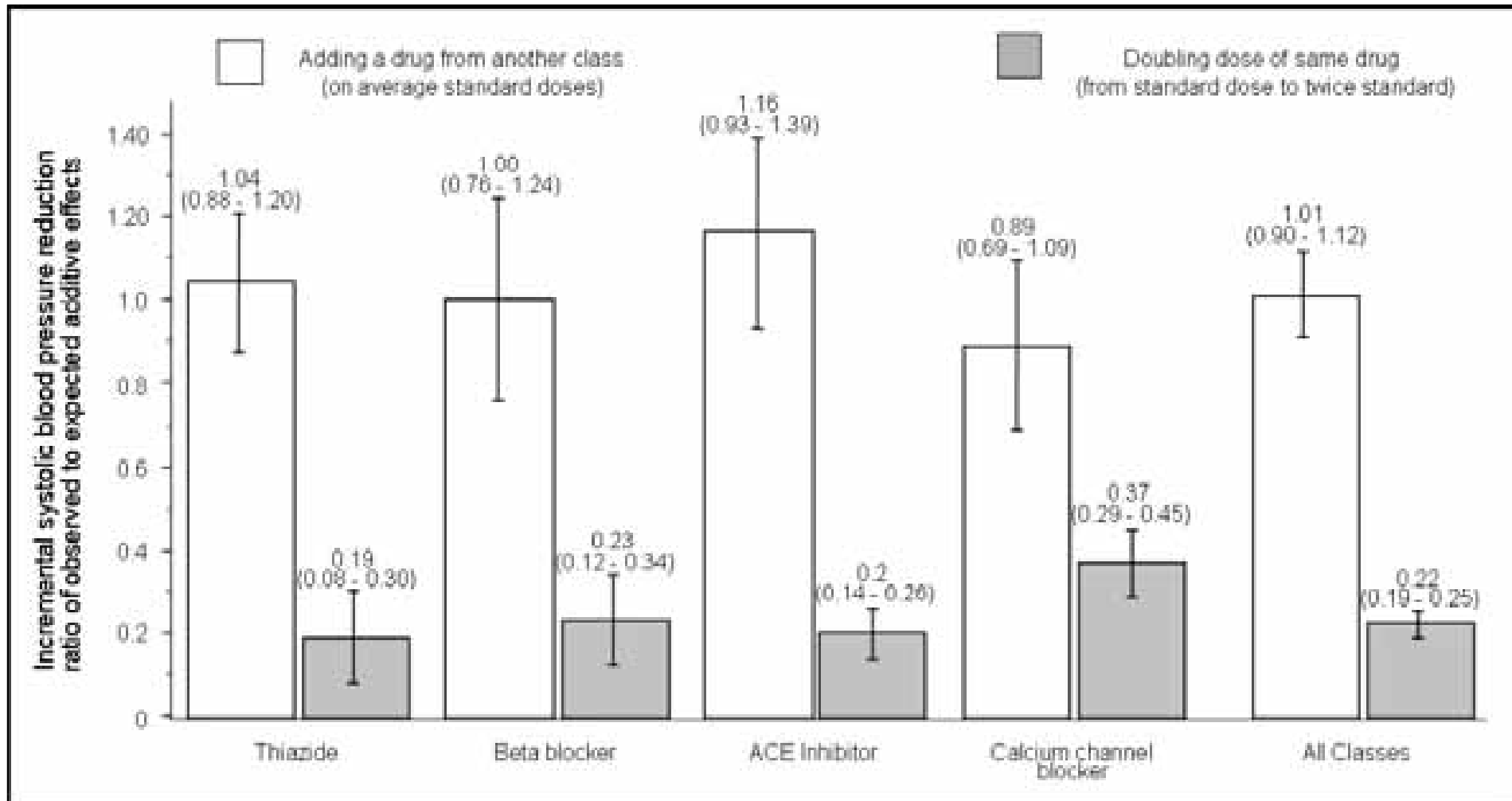


- Yalnız 50 mg
- 50 mg + ek ilaçlar*
- Çalışma dışı ilaçlar
- 100 mg ± ek ilaçlar*
- Yalnız
- Yalnız HCTZ ile
- Yalnız diğer ilaçlarla
- HCTZ ve diğer ilaçlarla

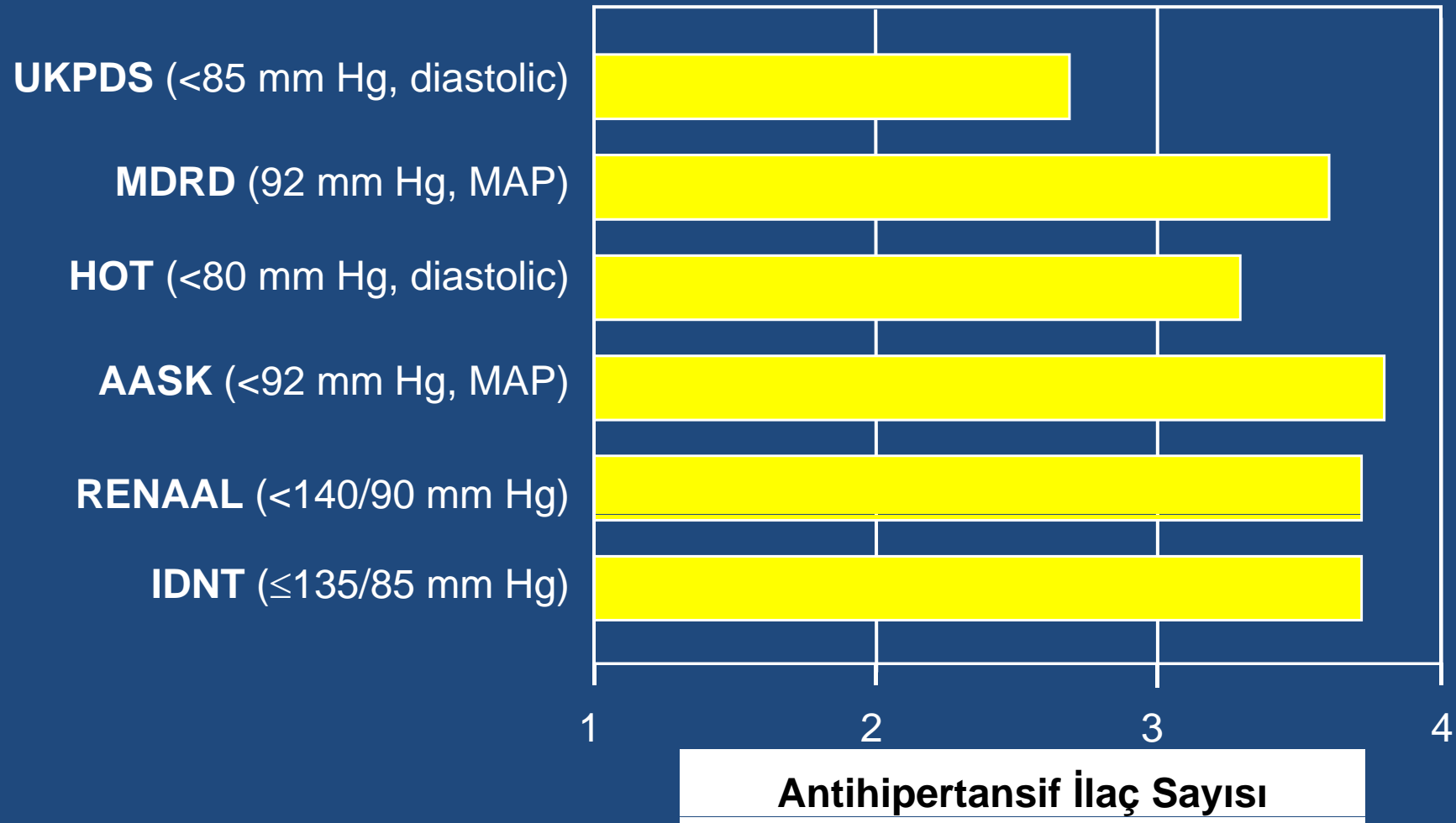


*Sonlanım noktasında ya da takip sonrasında

Monoterapi mi? Kombinasyon Tedavisi mi?

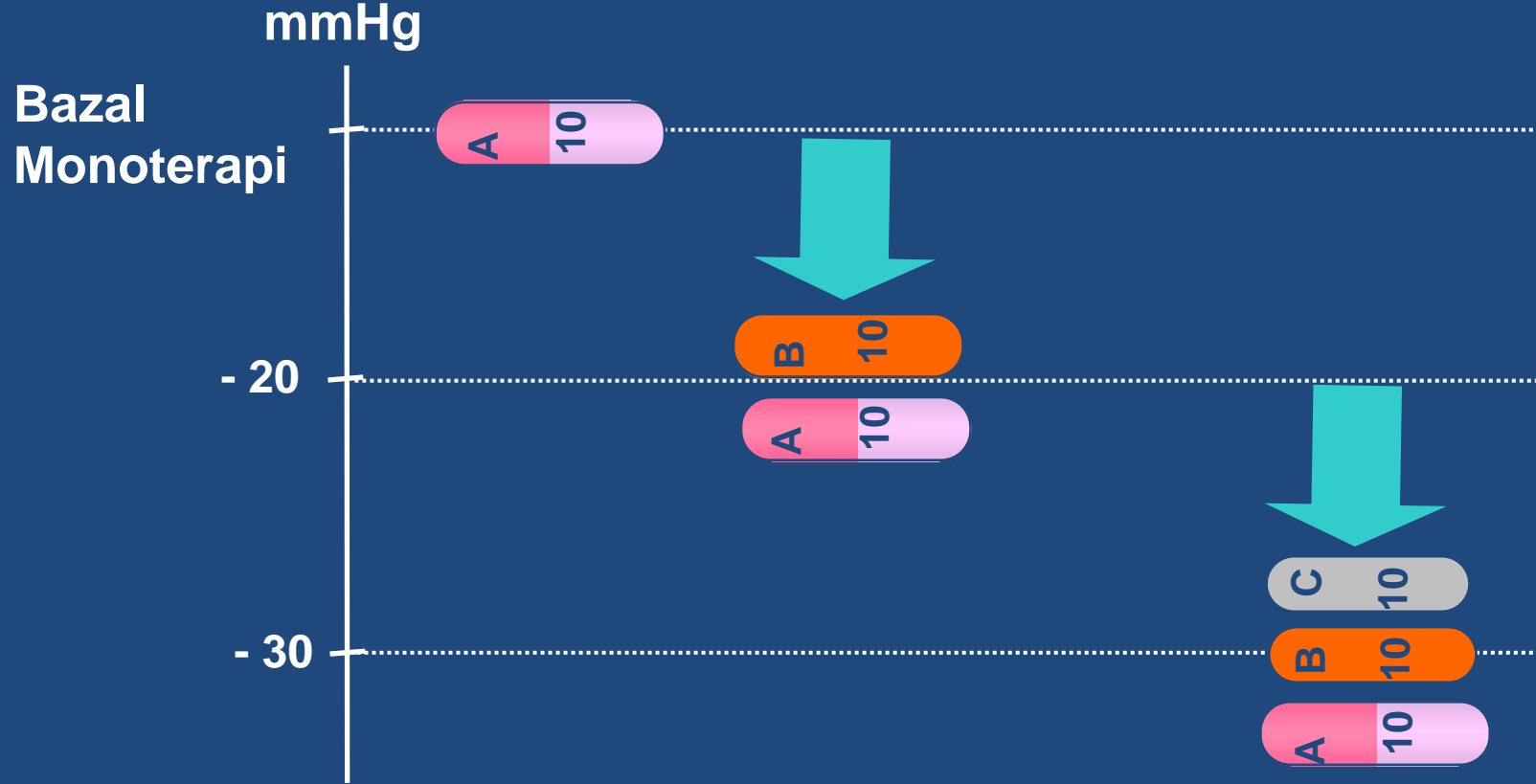


Antihipertansif Tedavi: Kan Basıncı Hedefine Ulaşmak İçin Gerekli Ajan Sayısı



Adapted from Bakris et al, Brenner et al, and Lewis et al.

Sistolik KB “10”lar Kuralı



Eklenen her ilaç kan basıncında ortalama 10 mmHg ilave azalma sağlar

İlaç Tedavisinin Etkinliği Nasıl Artırılabilir?

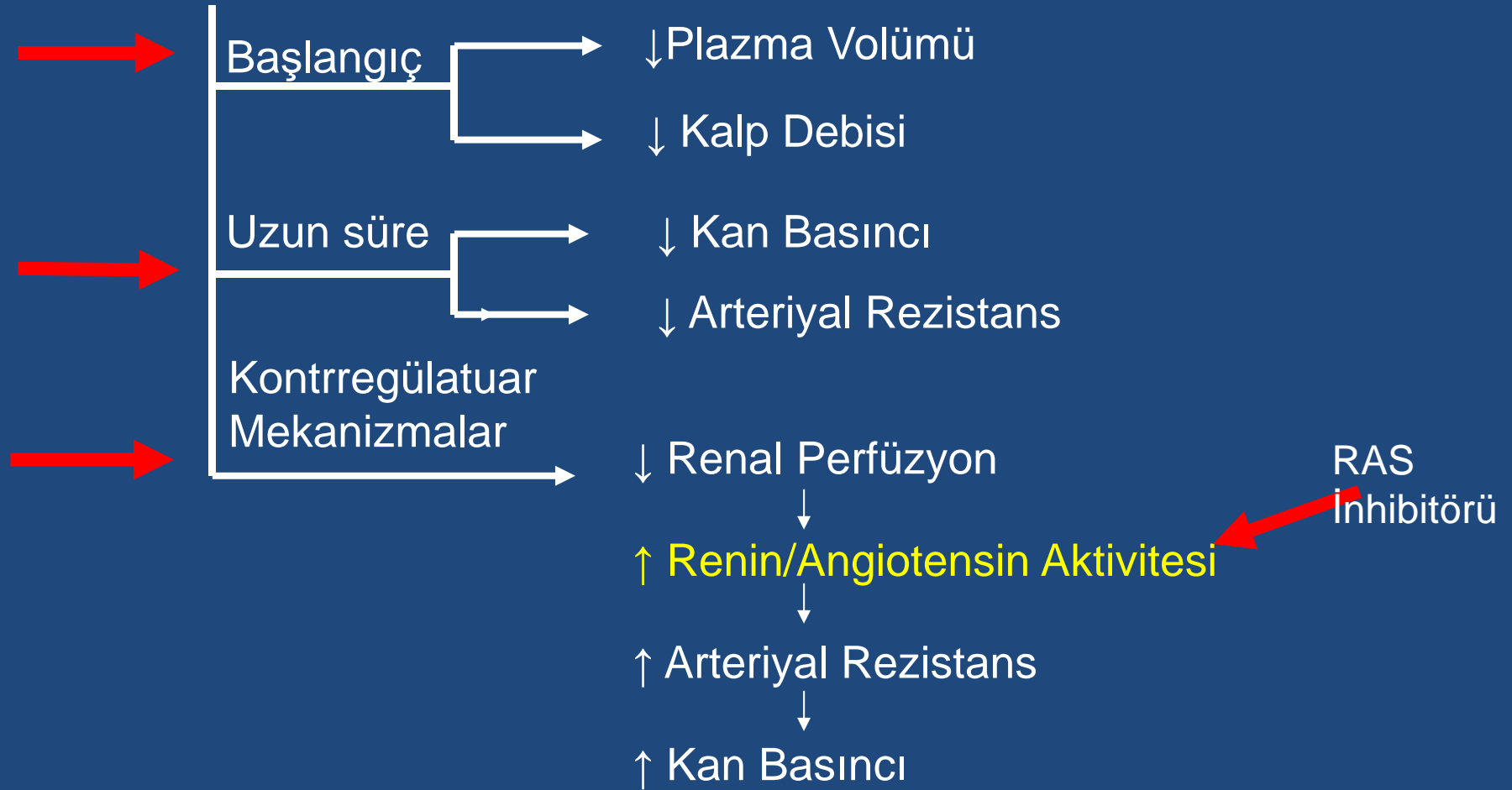
- Farklı mekanizmalar üzerine etki göstermeli
- Kontrregülatuar sistemlerin aktivasyonuna engel olmalı
- Additif etki göstermeli
- Farmakokinetik olarak uyum sağlamalı
- Bir ilacın gösterdiği yan etki diğeri tarafından azaltılmalı
- İlaç sayısı azaltılmalı

Spesifik Kombinasyonlar

- Tercih edilen kombinasyonlar
 - RAS inhibitörü + diüretik
 - RAS inhibitörü + CCB
- Kabul edilebilir olanlar
 - BB/Diüretik
 - CCB(dihidropiridin)/BB
 - CCB/Diüretik
 - Tiazide diüretik/K tutucu diüretik
- Az etkin olanlar
 - ACEİ/ARB
 - ACEİ/BB
 - ARB/BB
 - CCB(nondihidropiridin)/BB
 - Santral etkili ajan/BB

Diüretikler ve RAS İnhibitörleri

Diuretikler

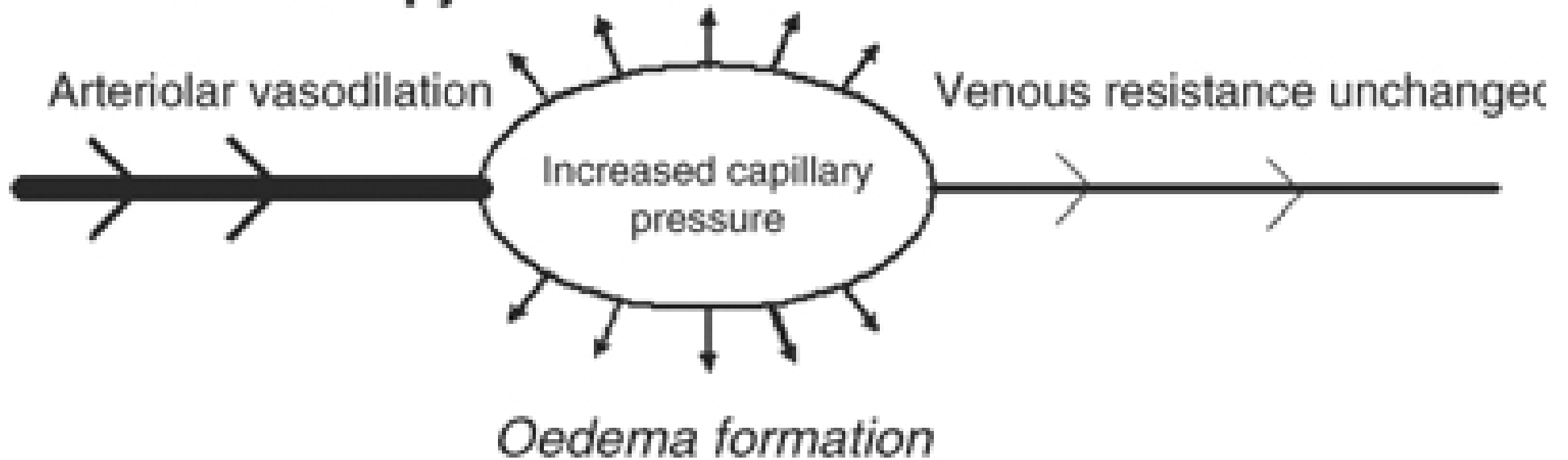


RAS İnhibitörü + CCB

- Additif etki
- CCB tolerabilitesini artırır
- Kalp hızı artışını RAS inhibitörü bloke eder
- Periferik ödemi azaltır
- Arterioller dilatasyonun yol açtığı ödem RAS inhibitörlerinin yol açtığı venodilatasyon aracılığı ile artmış basınç gradientini düşürerek bu etki sağlanır.

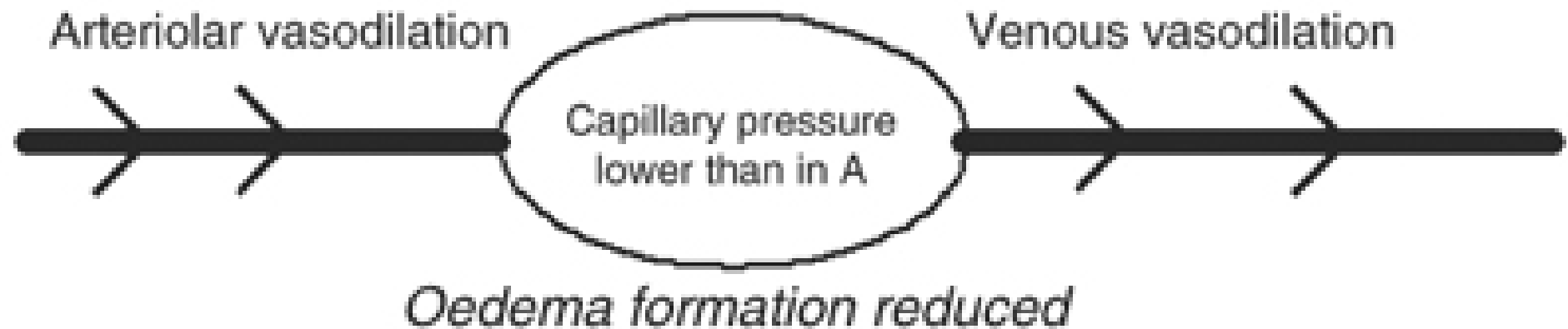
a

CCB monotherapy

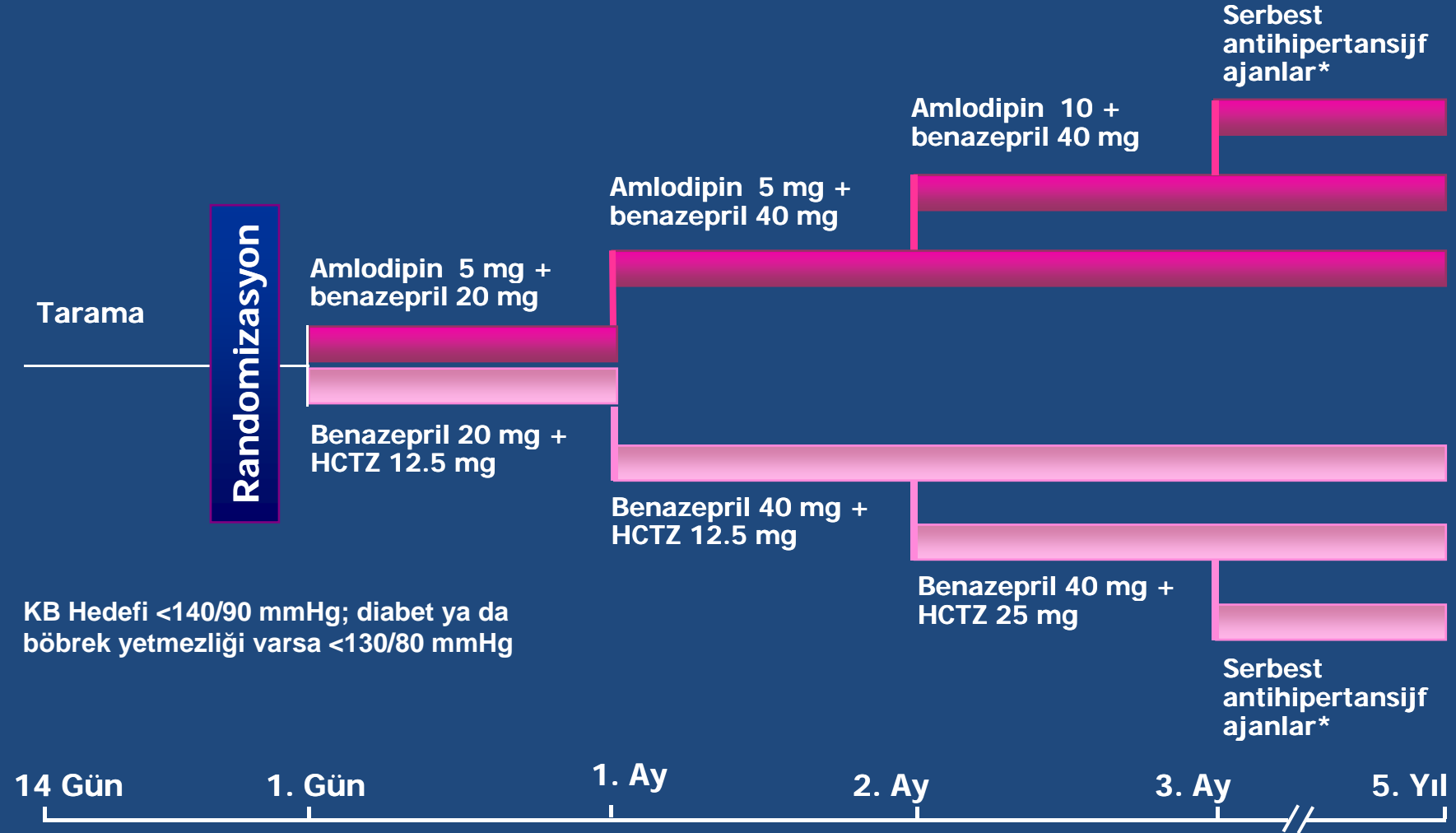


b

CCB + RAS inhibitor



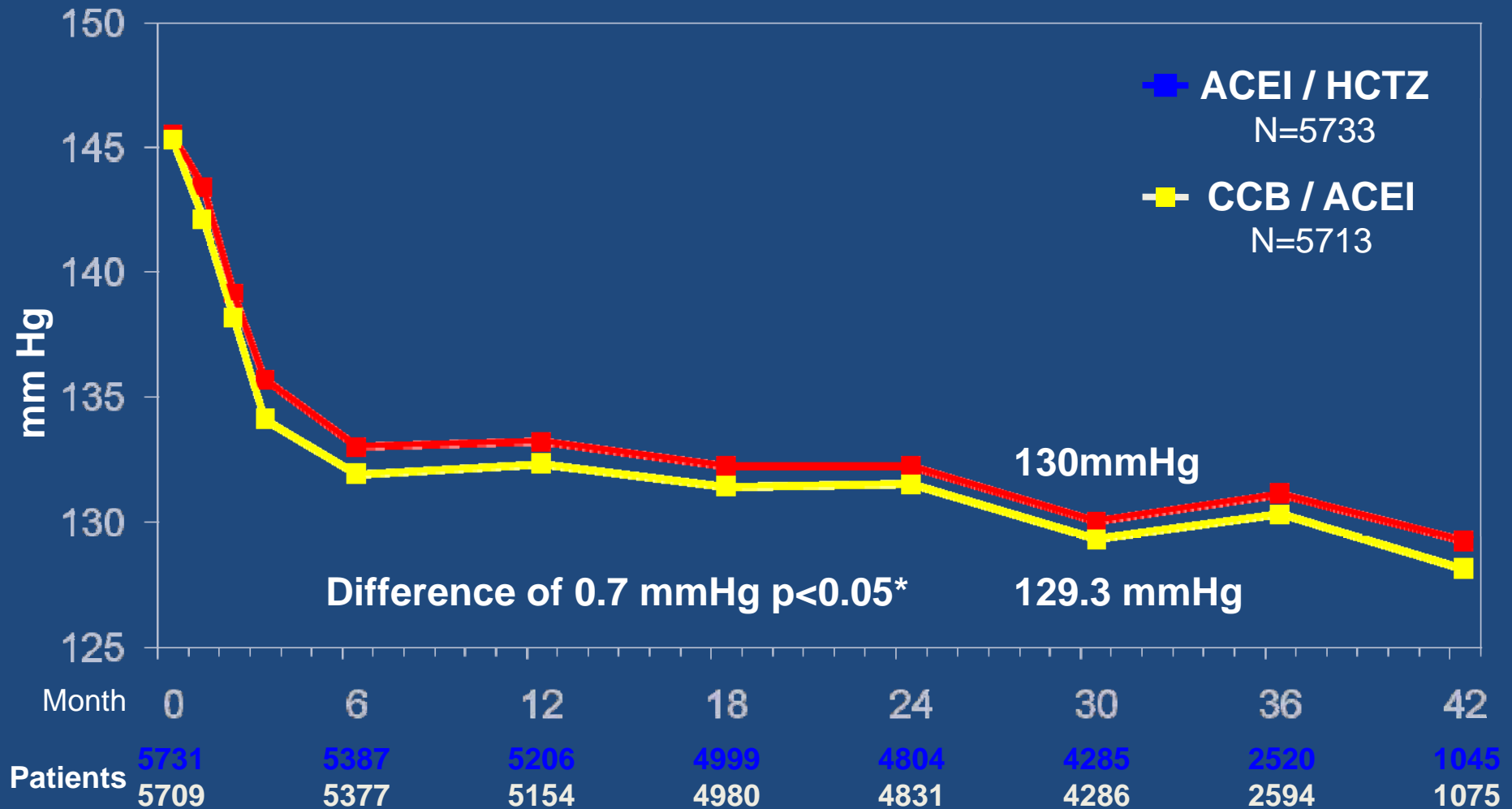
ACCOMPLISH: Tasarım



*Beta bloker alfa bloker; clonidine; (lup diüretikleri).

Jamerson KA et al. *Am J Hypertens.* 2003;16(part2)193A

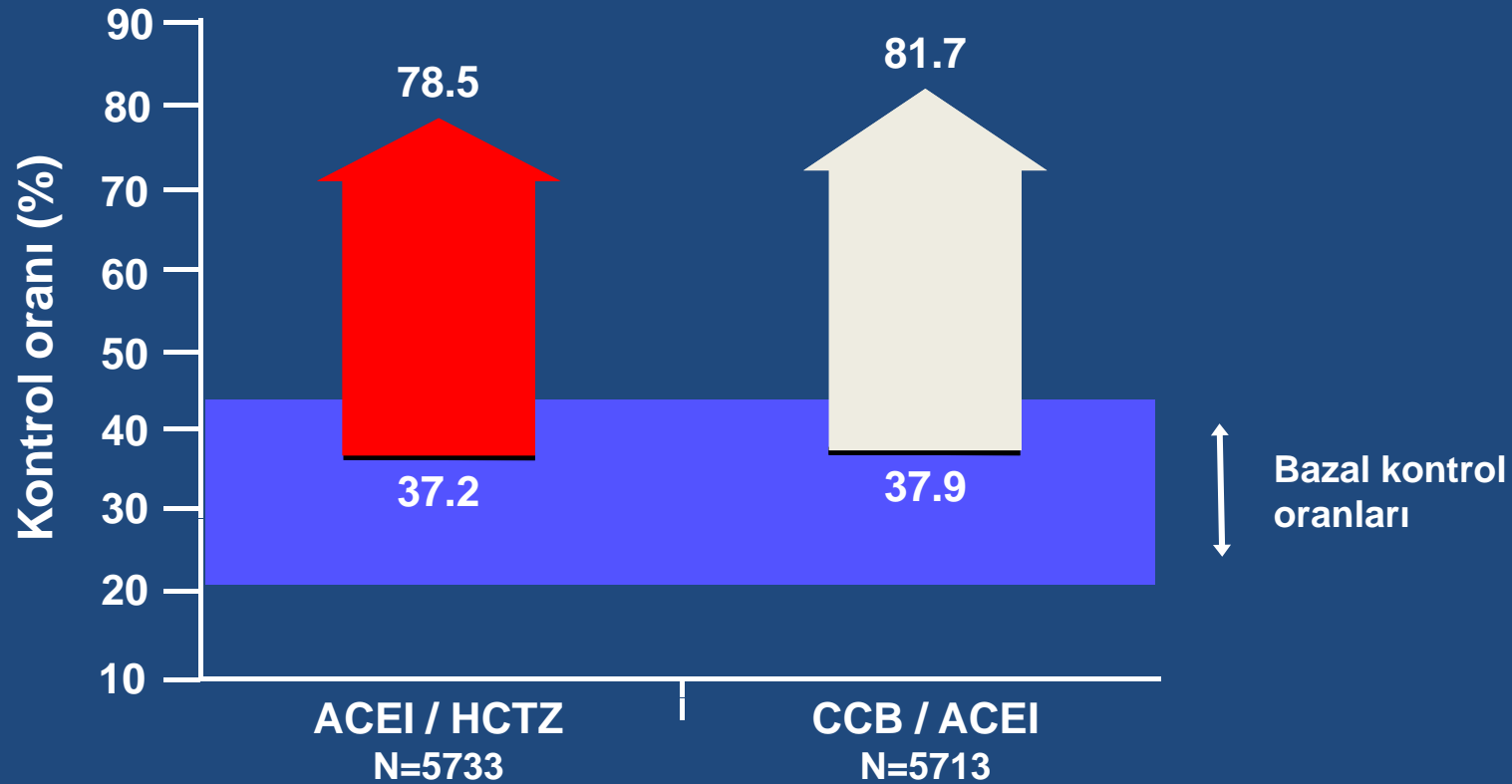
Sistolik Kan Basıncının Seyri



*Mean values are taken at 30 months F/U visit

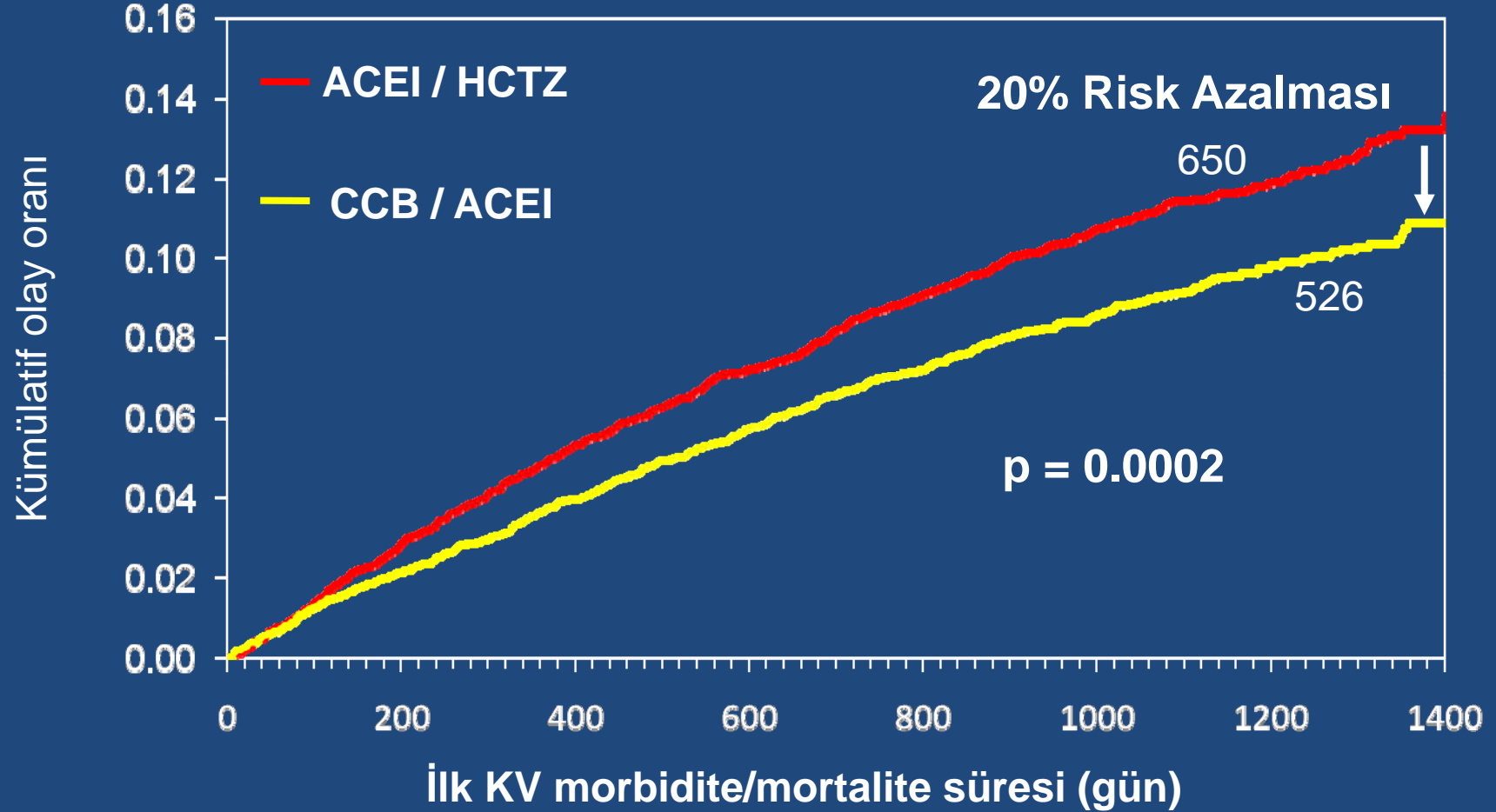
■ DBP: 71.1 ■ DBP: 72.8

ACCOMPLISH: Başlangıç kombinasyon tedavisi ile yüksek oranda kontrol



P<0.001 30 aylık takip sırasında
Kontrol tanımı: <140/90 mmHg

Primer Sonlanım Noktası Kaplan Meier Eğrisi



HR (95% CI): 0.80 (0.72, 0.90)

INTERIM RESULTS Mar 08

VALUE (posthoc analiz)

- 6 ay içinde KB kontrolü sağlanmış 5006 valsartan ve amlodipin hastasının sonuçları KB kontrolü sağlanamayan hastalardan daha iyi
- SKB, yaş, cinsiyet, önceden KAH, inme ve diabet varlığı açısından eşdeğer
- KB kontrolünden sonraki 5 yıllık dönemde MI, inme ve mortalite her 2 grupta eşit
- KB kontrolü ilaç tipinden bağımsız olarak sonlanım noktaları üzerinde önemli oranda yararlı etkiye sahip

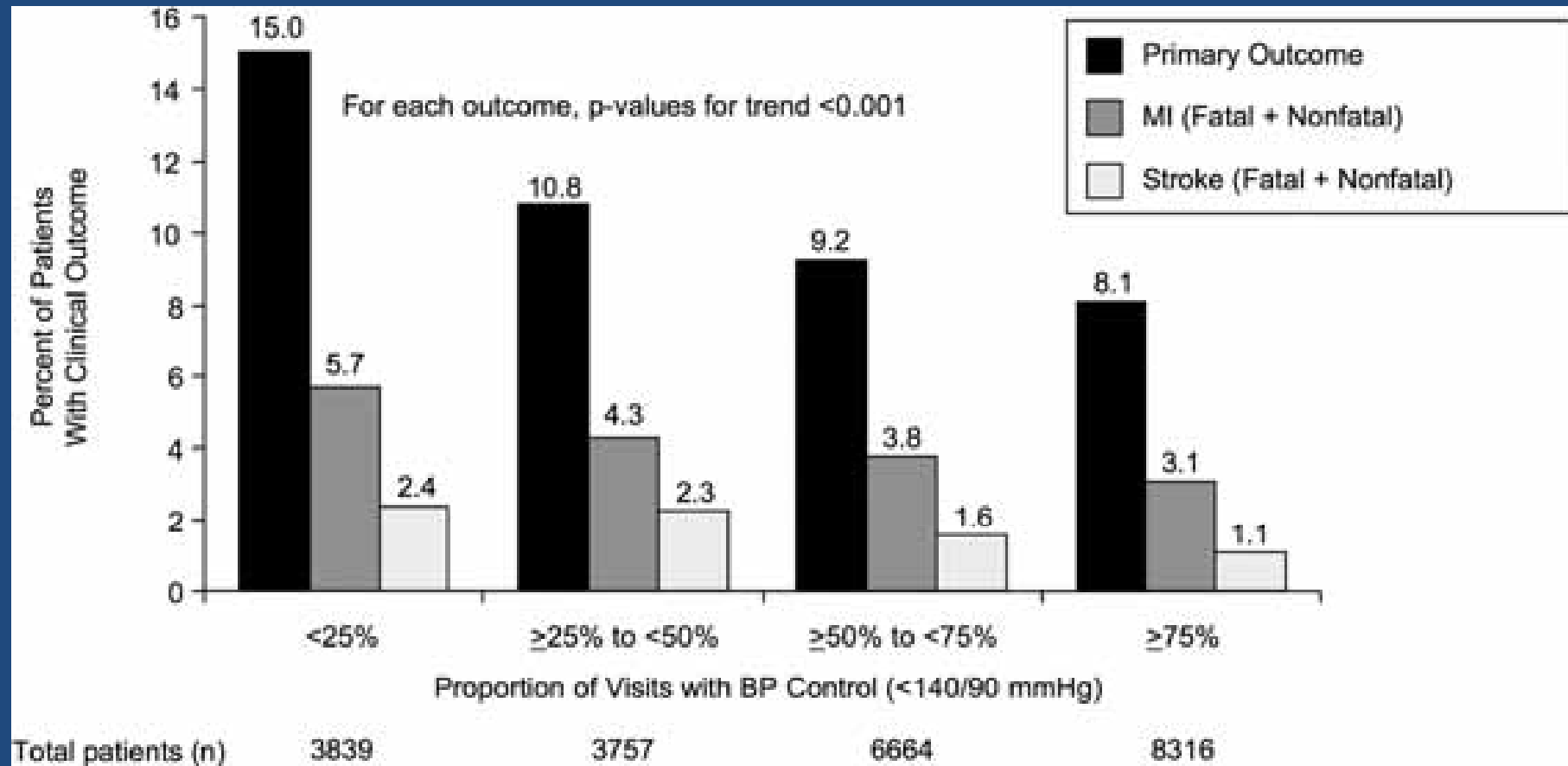
INVEST

- 22576 hasta HT + KAH
- Verapamil ve atenolol bazlı rejimlerle tedavi
- Tüm sebeplere bağlı mortalite, non fatal MI ve inme üzerine etkisinin deđerlendirilmesi
- DM, KBY veya KY varlığında trandolapril 2mg
- KB kontrolü için ilave antihipertansif

INVEST

(International Verapamil Trandolapril Study)

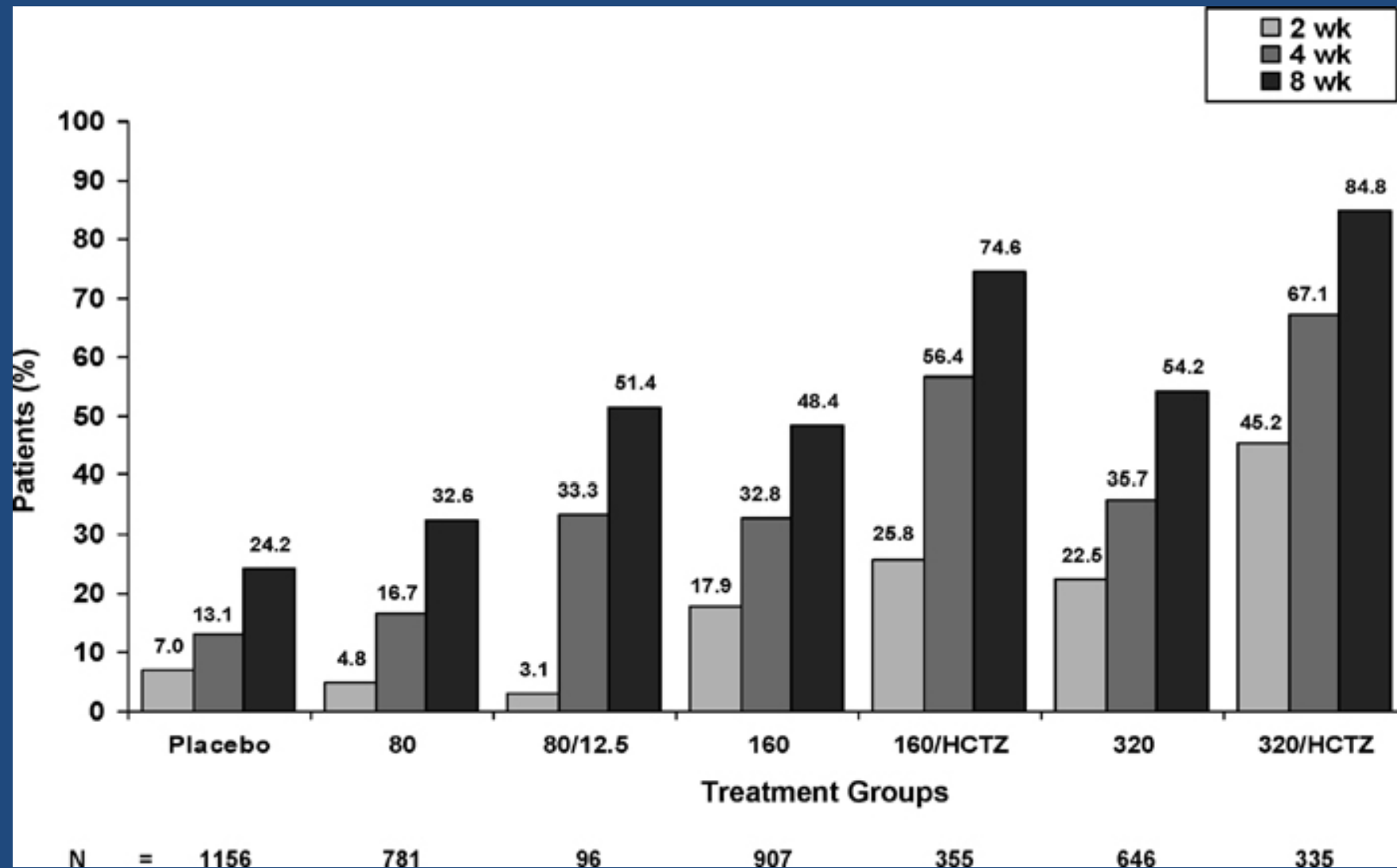
Kan basıncının kontrol altında olduğu vizit oranı ile klinik sonuçlar arasındaki ilişki



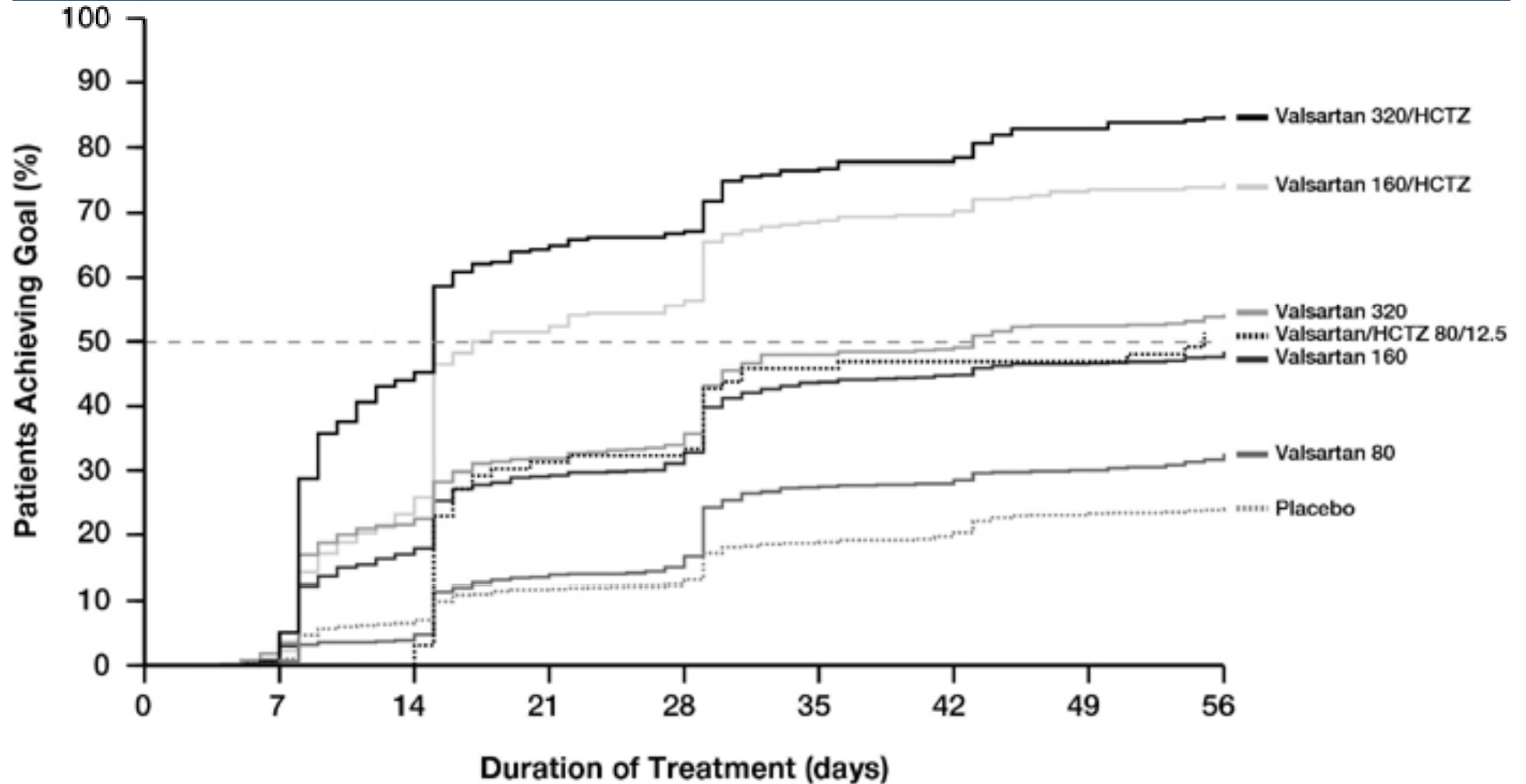
Valsartan vs Valsartan + HCTZ

- 9 çift kör, plasebo kontrollü, sabit doz kombinasyonu içeren çalışmanın metaanalizi
- Valsartan 80/160/320 mg
- Valsartan/HCTZ: 80/12.5, 160/12.5, 160/25, 320/12.5, 320/25 mg
- 8 haftalık sonuçlar

Valsartan vs Valsartan + HCTZ



Valsartan vs Valsartan + HCTZ



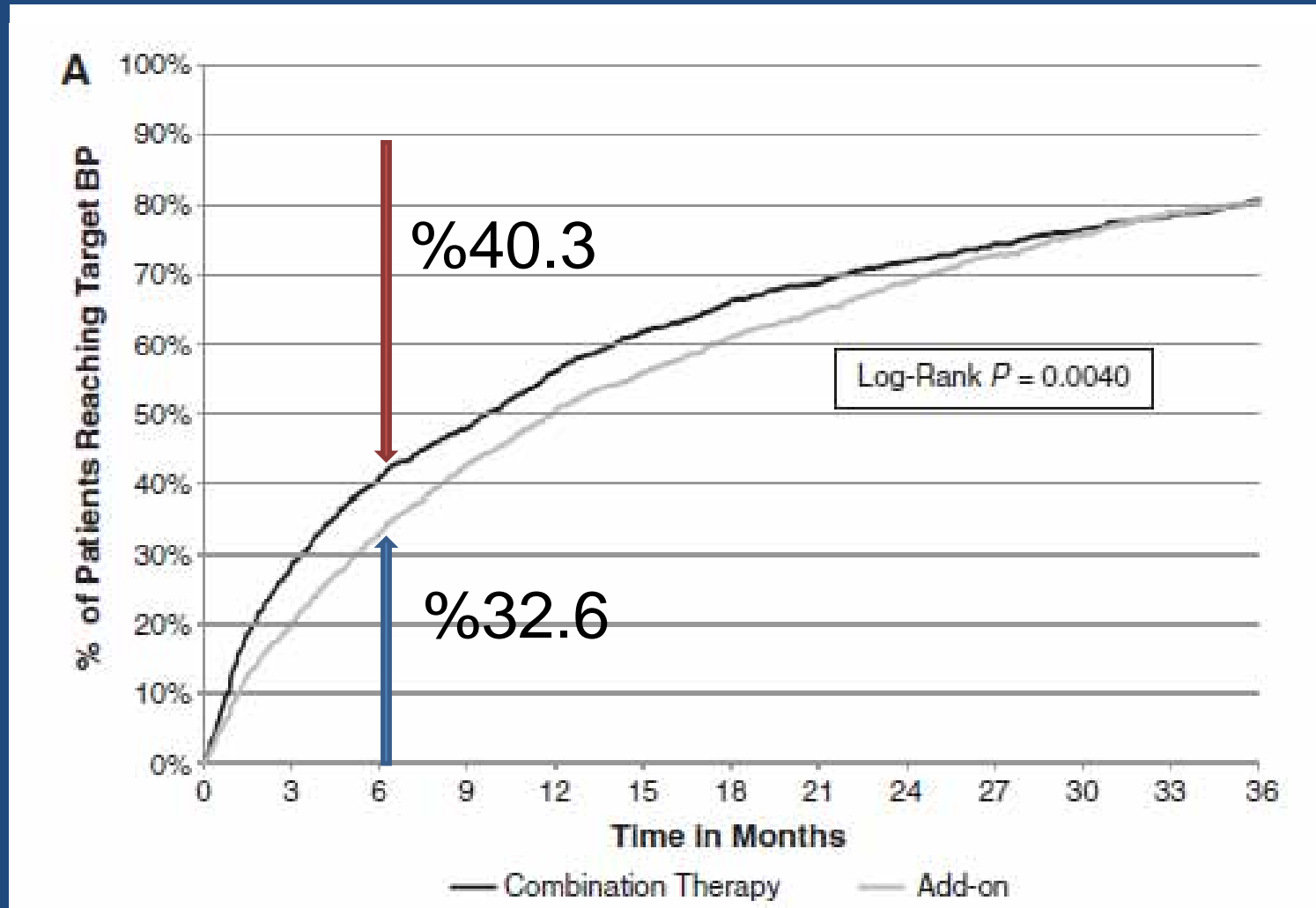
Kombinasyon Tedavisi Başlangıçta Kullanılmalı mı?

Initial Combination Therapy Reduces the Risk of Cardiovascular Events in Hypertensive Patients **A Matched Cohort Study**

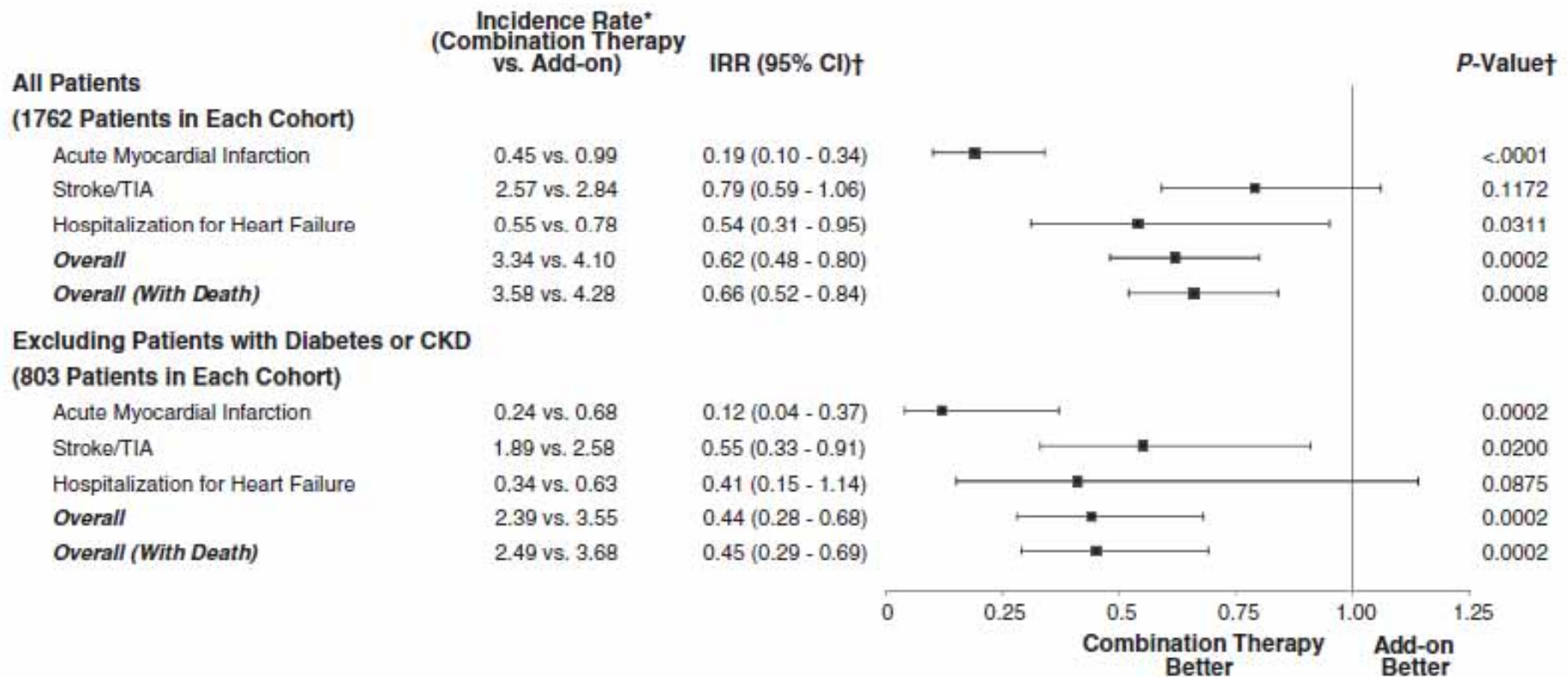
Alan H. Gradman, H el ene Paris e, Patrick Lefebvre, Heather Falvey,
Marie-H el ene Lafeuille, Mei Sheng Duh

Abstract—This study evaluated the effects of initial versus delayed treatment with a drug combination on blood pressure (BP) control and the risk of cardiovascular (CV) events in hypertensive patients. Clinical trials suggest that the time to BP control is an important determinant of long-term outcomes, but real-world evidence is scarce. Using electronic medical charts (2005–2009), we retrospectively analyzed 1762 adult patients with BP elevation initiating combination therapy matched 1:1 with similar patients initiating monotherapy and later switched to combination therapy. Incidence rate ratios of CV events (myocardial infarction, stroke/transient ischemic attack, or hospitalization for heart failure) or all-cause death

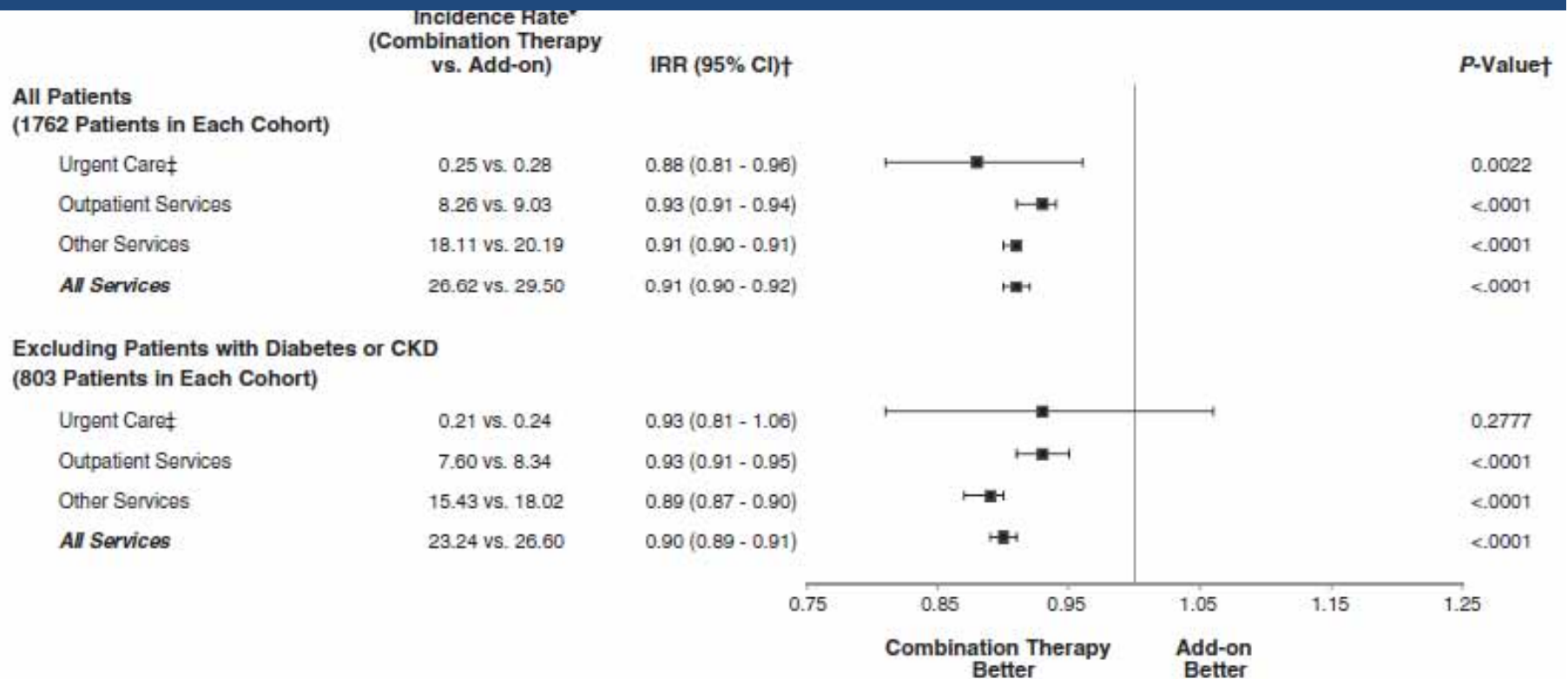
Hedef Kan Basıncına Ulaşan Hastalar



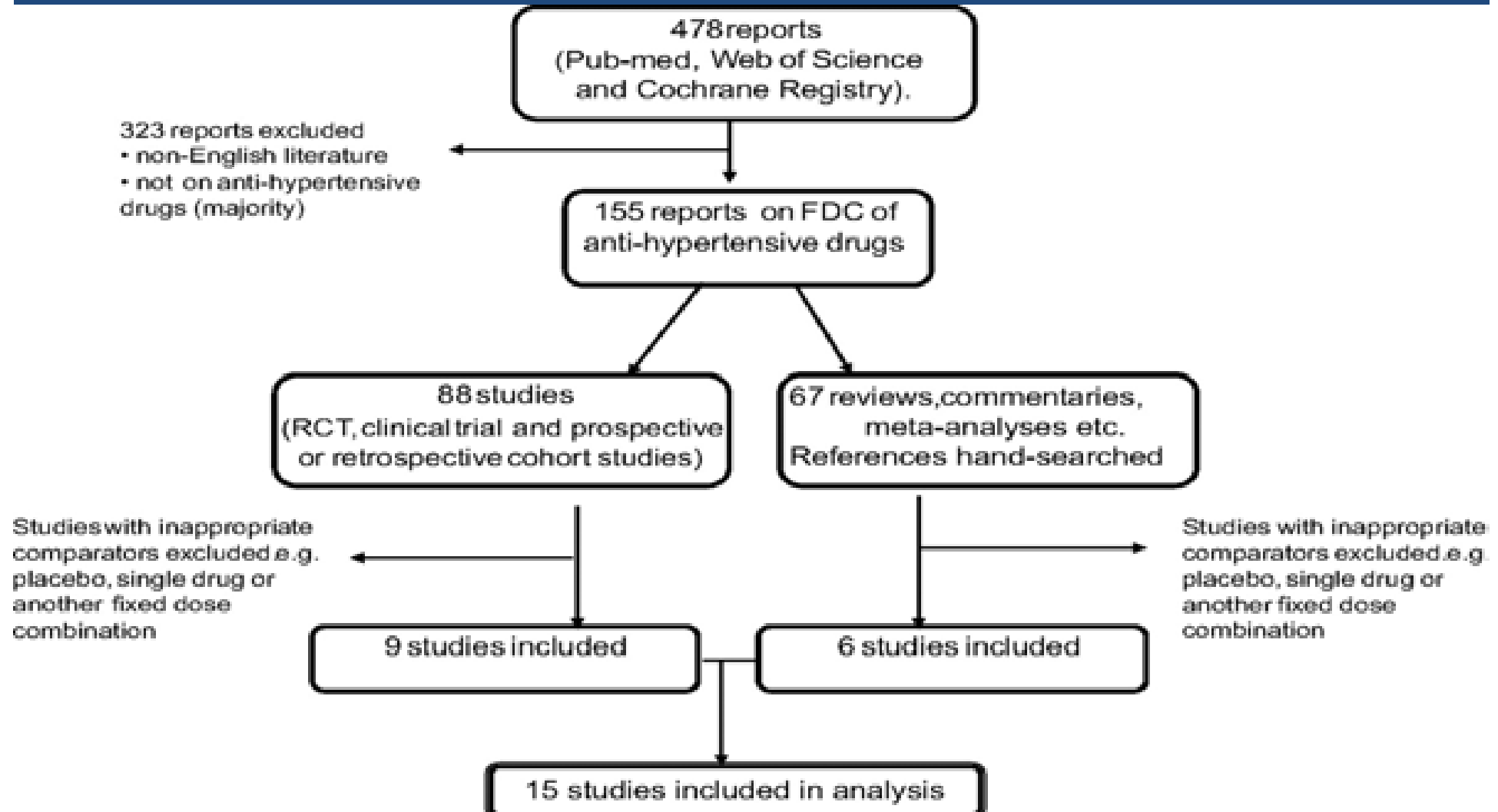
Başlangıç vs. Sonradan Kombinasyon Tedavisi



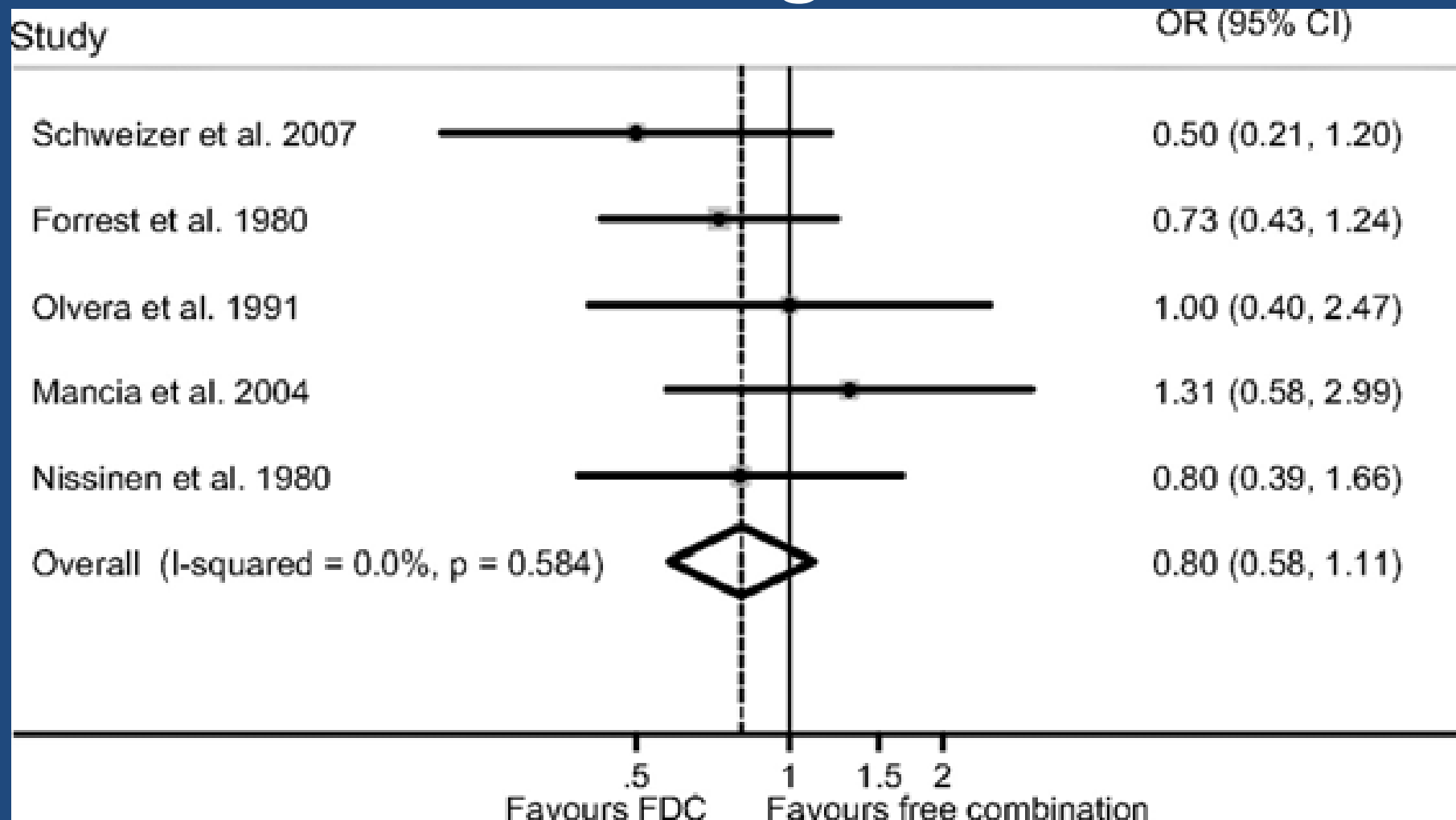
Başlangıç vs. Sonradan Kombinasyon Tedavisi



Sabit Doz Kullanımı ve Yan Etki Sıklığı



Sabit Doz Kullanımı ve Yan Etki Sıklığı



Sonuç

- Kombinasyon tedavisi rutin olarak kullanılabilir.
- Tercih edilen veya kabul edilebilir kombinasyonları kullan.
- Hedefe ulaşmak için KB $\geq 20/10$ mmHg düşürülmesi gerekiyorsa rutin olarak kombinasyon tedavisi başla.
- Evre 1 hastada kombinasyon tedavisine geçersen başladığın ilaçta ilk kullandığın ilacın yan etkisini kompanse eden bir ilaç kullan
- Ayrı ilaçlar yerine sabit doz kombinasyonu kullan.

Teşekkürler