



TÜRK HİPERTANSİYON VE BÖBREK HASTALIKLARI DERNEĞİ

AYDIN BÖLGE TOPLANTISI

4 MAYIS 2007

PINE BAY RESORT - Kuşadası, AYDIN



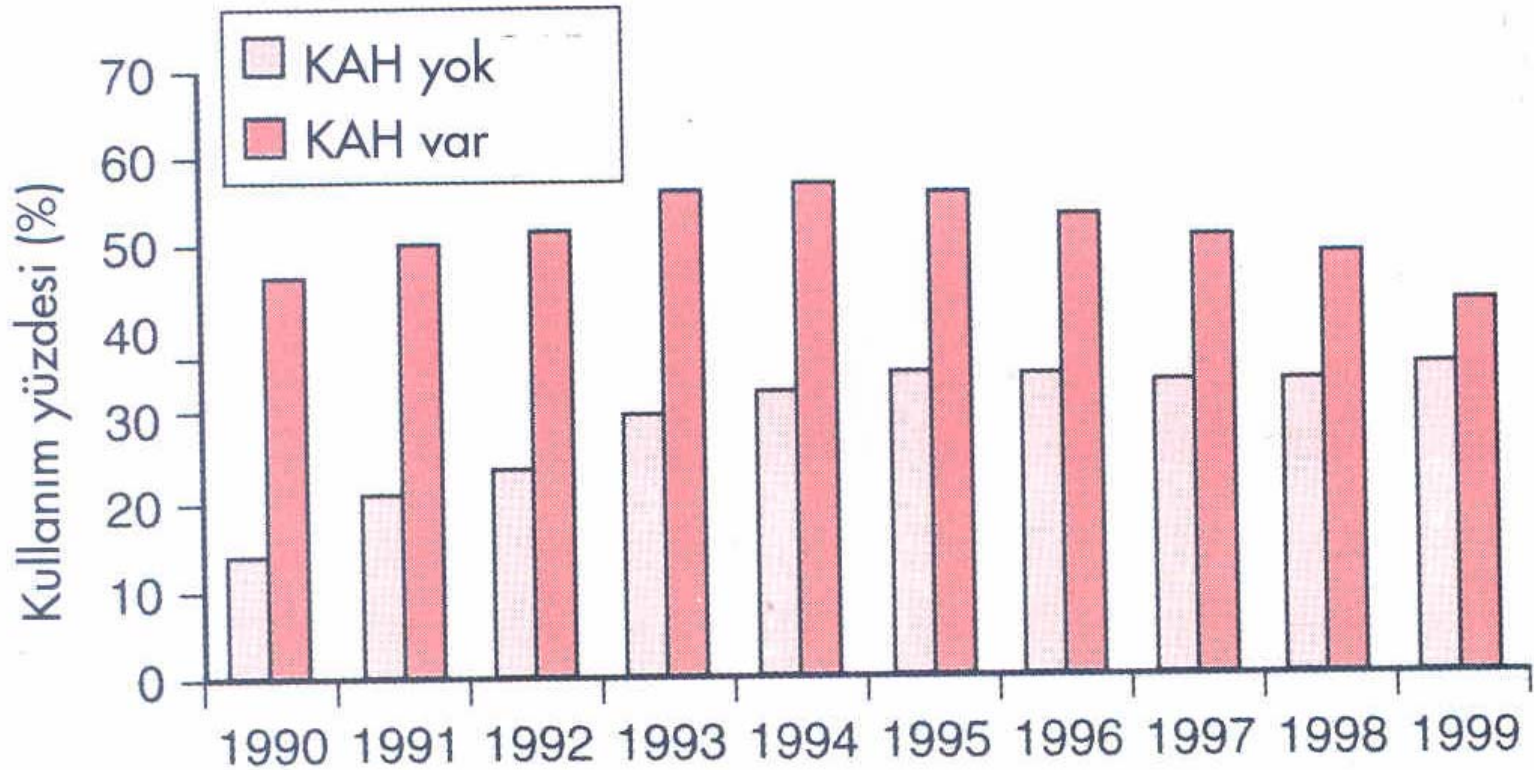
Hipertansiyon Tedavisinde Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Yeri

Dr. Harun Akar
Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Nefroloji BD
Aydın

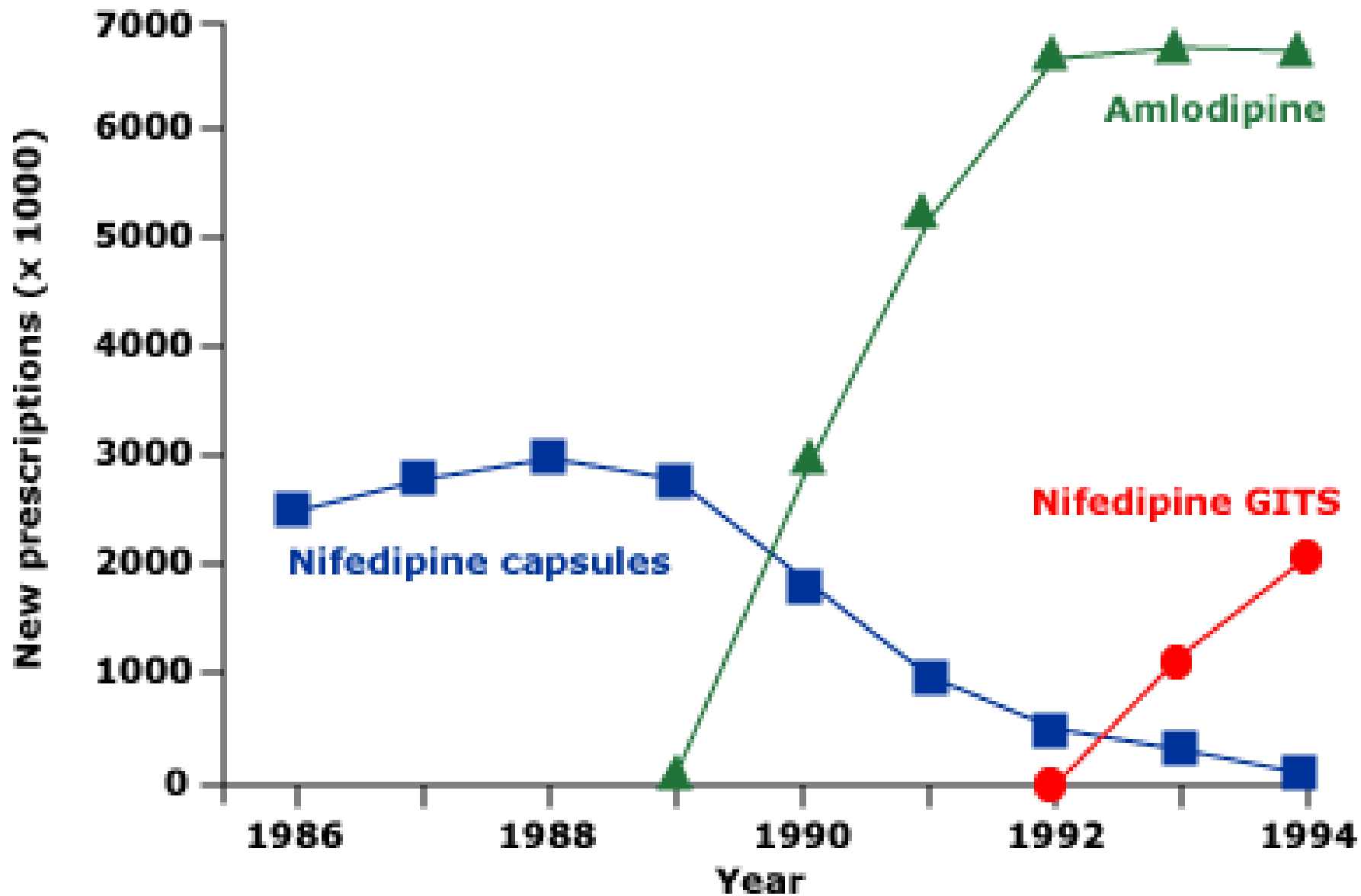
Sunum Planı

- Sınıflandırma
- Etkileri
- Yan etkileri
- Kısa etkili kalsiyum kanal blokerleri
- Klinik çalışmalar
- Sonuçlar

Kalsiyum kanal blokerleri reçete edilme oranları



1990-1999 arası kalsiyum kanal blokerlerinin kullanım yüzdesi



Kalsiyum kanal blokerleri

Dihidropridinler

nifedipin nicardipin
nisoldipin isradipin felodipin
amlodipin lacidipin barnidipin

- Vazodilatatör

Dihidropridin olmayan

verapamil diltiazem

- Sinoatriyal nodu hafif deprese ederken atriyoventriküler nodda iletiyi yavaşlatır

KKB etki mekanizmaları

- Düz kas gevşemesi
(vasküler düz kasın kalsiyuma bağımlı kasılmasını zayıflatarak)
- Hafif diüretik etki
- Aldosteron salgılanmasının inhibisyonu
- Anti-aterojenik özellik (deneysel model)

Kalsiyum kanal blokerlerinin hemodinamik etkileri-1

	Arteriyoler dilatasyon	Koroner dilatasyon	Kardiyak kontraktilite	Kardiyak afterload	Miyokard oksijen gereksinimi
Dihidropridin	↑↑↑	↑↑↑	↔	↓ ↓	↓
Diltiazem	↑↑	↑↑↑	↓	↓	↓
Verapamil	↑↑	↑↑	↓ ↓	↓	↓

Kalsiyum kanal blokerlerinin hemodinamik etkileri-2

	Kardiyak output	AV İleti	SA otomasite	Kalp hızı akut/kronik	Baroreseptör reflekslerin aktivasyonu
Dihidropridin	↑ ↔	↔	↔	↑ / ↑	↑ ↔
Diltiazem	↔	↓	↓ ↓	↓ / ↓ ↔	↔
Verapamil	↔	↓ ↓	↓	↓ / ↓ ↔	↔

Kalsiyum antagonistlerinin renal etkileri

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

Böbrek hasarını azaltmak

Renal hemodinamik etkileri ve kalsiyum aracılıklı hasarı önledikleri için renal hasarı zayıflatabilirler

- Radyokontrast nefropati
- Kalp cerrahi sonrası oluşan hipoperfüzyon
- Renal allograftta iskemik ve reperfüzyon hasarı
- Siklosporin nefrotoksitesitesi

Yavuz S et al. Effect of combined dopamine and diltiazem on renal function after cardiac surgery Med Sci Monit 8: 145-150, 2002

Bergman et al. Diltiazem infusion for renal protection in cardiac surgical patients with preexisting renal dysfunction J Cardiothorac Vasc Anesth 16: 294-299, 2002

Wang et al. Radiographic contrast media induced nephropathy: Experimental observations and the protective effect of calcium channel blockers Br J Radiol 74: 1103-1108, 2001

Frei U et al. Preoperative graft reperfusion with a calcium antagonist improves initial function: Preliminary results of a prospective randomized trial in 110 kidney

Recipients. Transplant Proc 19: 3539-3541, 1987

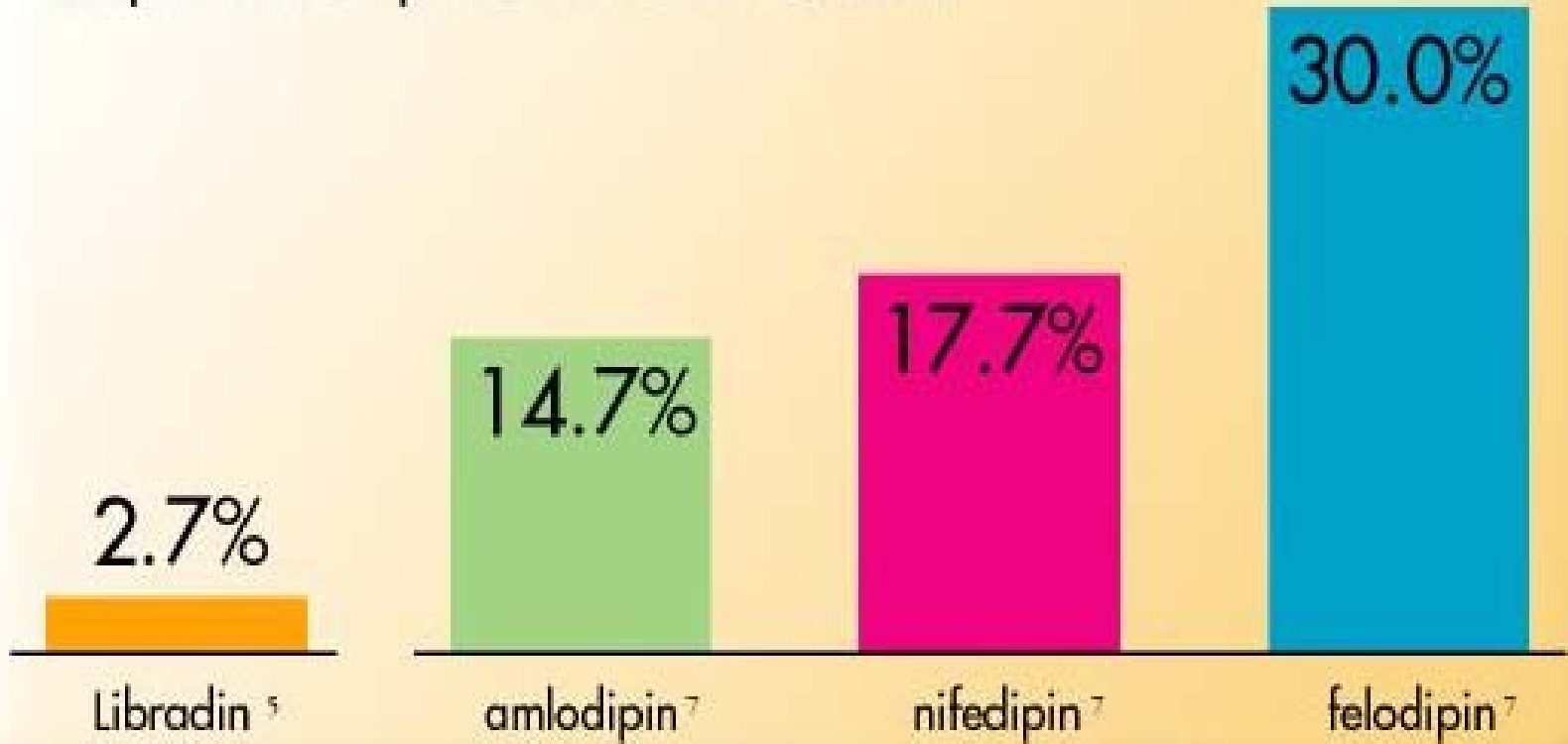
Rodicio J. Calcium antagonists and renal protection from cyclosporine nephrotoxicity: Long-term trial in renal transplantation patients J Cardiovasc Pharmacol 35: S7-11, 2000

Yan Etkiler

- Başağrısı
- Bař dönmesi
- Yüzde kızarıklık
- Anjina
- Tařikardi
- **Periferik dem**
- Konstipasyon
- Bulantı
- Hepatotoksisite (nadir)
- Tam kalp blođu
- Cilt lezyonları
- Diřeti hiperplazisi

Periferik Ödem

Rapor edilen periferik ödem oranları

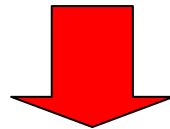


Periferik Ödem

563 hipertansif

5 mg amlodipin →	%4.9
10 mg amlodipin→	%23.6
5 mg amlodipin + 10 mg benazepril →	%2.2
5 mg amlodipin + 20 mg benazepril →	% 1.5

Dihidropridin + ACEi



Ödem ↓

KKB ile İlaç Etkileşimleri	Etkileşen İlaç	Sonuç
Verapamil Diltiazem Verapamil	Digoksin Digoksin Beta-bloker	↑ Digoksin seviyeleri (%50-90) ↑ Digoksin seviyesi (%40) ↑ AV nod blokajı, hipotansiyon, bradikardi, asistol
Verapamil, diltiazem	Siklosporin/takrolimus ve sirolimus	↑ siklosporin seviyeleri (%25-100)
Verapamil, diltiazem	Simetidin	↑ verapamil ve diltiazem seviyeleri (azalmış metabolizma)
Verapamil Dihidropridinler	Rifampin /fenitoin Amiodaron	↓ verapamil seviyeleri (enzim indüksiyonu) Hasta sinüs sendromunu ve AV nodal blokajı şiddetlendirir
Dihidropridinler Dihidropridinler Dihidropridinler	Alfa-bloker Propranalol Simetidin	Aşırı hipotansiyon Artmış propranalol seviyeleri ↑seviyeleri
Nicardipin Amlodipin Felodipin Diltiazem Nifedipin	Siklosporin Siklosporin Flavinoidler Metilprednizolon Diltiazem	↑ siklosporin (%40-50) ↑ siklosporin (%10) ↑ biyoyararlanım (%50) ↑ metilprednizolon (2.5 kat) ↑ nifedipin (%100-200)

Kısa etkili KKB'lerinin olası istenmeyen kardiyovasküler etkileri

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

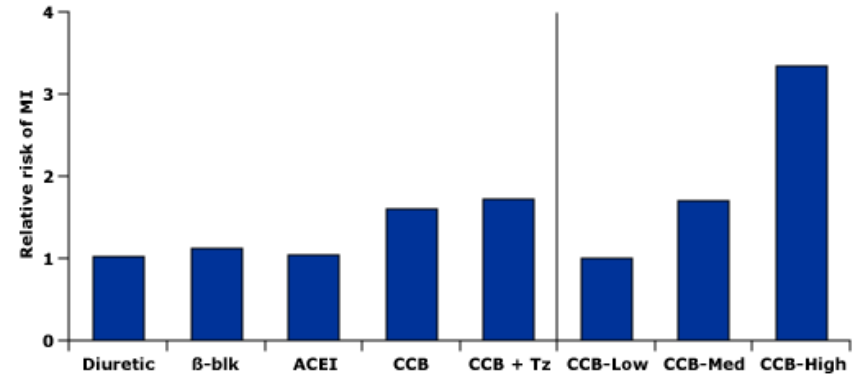
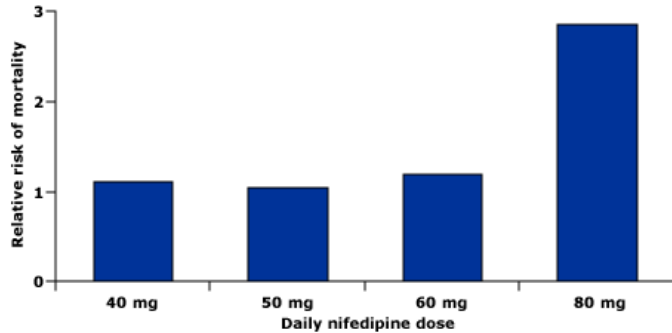
Yaşlılarda artmış mortalite, GIS kanama ve kanser

- Kısa etkili Nifedipin kullananlarda mortalite ↑
- Kısa etkili Verapamil ve Diltiazem → GIS kanama
- Kısa etkili Verapamil ve Nifedipin → kanser ↑

Akut miyokard infarktüsü sonrası mortalite artışı

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

≥ 80 mg/gün dozlar ile relatif mortalite riski 2.83 kat fazla



Kalp yetmezliğinde kullanım sınırlılığı

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

Kalp yetmezliğinde kullanımları kontrendikedir

Astım ve KOAH'lı hipertansiflerde

Dihidropridinler

Etkin kan basıncı düşüşü yanısıra teorik olarak,

Trakeobronşiyal düz kas kasılmasına karşı etkili

Mast hücre degranülasyonunu inhibisyonu

Beta agonistlerin bronş genişletici etkisini arttırma

Antijen, histamin, soğuk havanın bronkokonstriksiyon etkisine karşı

Barnes, P.J. Clinical studies with calcium antagonists in asthma. Br J Clin Pharmacol 1985; 20 Suppl 2:289S
Schwartzstein, RS, Fanta, CH. Orally administered nifedipine in chronic stable asthma. Comparison with an orally administered sympathomimetic.

Am Rev Respir Dis 1986; 134:262

Patakas, D, Maniki, E, Tsara, V, Dascalopoulou, E. Nifedipine treatment of patients with bronchial asthma. J Allergy Clin Immunol 1987; 79:959.

Klinik çalışmalarda odaklanılan konular

- Hipertansiyon kontrolündeki etkinlikleri
- Kullanıldıklarında kardiovasküler morbidite ve mortalitede azalma
- Renal hastalığın progresyonundaki etkileri
 - KKB'lerini RAAS blokajı yapan ilaçlarla karşılaştıran çalışmalar (genelde ACEİ ile)
 - KKB'lerini RAAS blokajı yapan ilaçlarla kombine eden çalışmalar

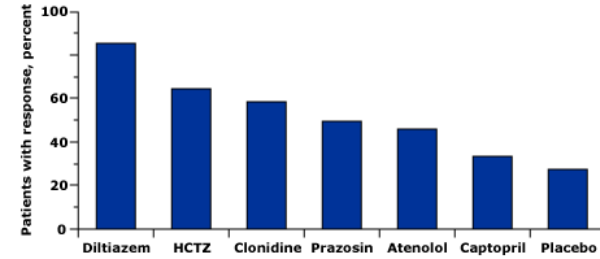
KKB'lerinin Etkinliđi

Emeklilik işbirliği çalışması (Veterans Affairs Cooperative Study)

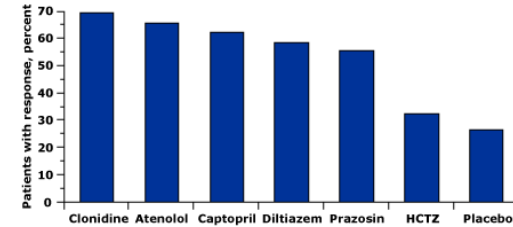
- Diyastolik KB 95-109, 1292 hasta
- Randomize, çift-kör plasebo kontrollü çalışma
- Hidroklorotiyazid 12.5-50 mg/gün
- Atenolol 25-100 mg/gün
- Prazosin 2-10 mg/günde 2 kez
- Yavaş salınımlı diltiazem 60-180 mg/günde 2 kez
- Kaptopril 12.5-50 mg/günde 2 kez
- Klonidin 0.1-0.3 mg/günde 2 kez

Yanıtlarda çok fazla farklılık yok

Hidroklorotiyazidlerde en az



>60 yaş Afrikan Amerikan



<60 yaş Beyaz Populasyon

KKB'lerinin Etkinliđi

Treatment of Mild Hypertension Study (THOMS)

- Diyastolik KB < 100, 45-69 yaş arası 902 hasta
- Randomize, çift-kör plasebo kontrollü çalışma
- Bütün katılımcılara Na ve alkol alımını kısıtlamaları, kilo vermeleri, fiziksel aktivite ↑ önerilmiş

- Klortalidon 15 mg/gün
- Asebutalol 400 mg/gün
- Doksazosin 2 mg/gün
- Amlodipin 5 mg/gün
- Enalapril 5 mg/gün
- Etkinlikte belirgin fark Ø

KKB ≈ Diğer antihipertansifler > ACEİ

Mortalite ve Morbidite

- **STOP HT-2**

KB $\geq 180/ \geq 105$ mmHg olan 6614 yaşı (70-84yaş)
Konvansiyonel tedavi (Beta-bloker veya diüretik) vs.

ACEİ vs.

Dihidropridine

194/98 \rightarrow 159/81

4.5 yıl takip

Ölümcül ve ölümcül olmayan inme veya miyokard infaktüsü ve diğer KV mortalite birleşik son noktaları arasında fark \emptyset

- **NORDİL**

DKB ≥ 100 mmHg 11.000 hasta

Diüretik, beta-bloker, her iki, veya diltiazem grupları

Ölümcül ve ölümcül olmayan inme veya miyokard infaktüsü ve diğer KV mortalite birleşik son noktaları arasında fark \emptyset

Altgrup analizlerinde diltiazem inmeye karşı daha fazla koruyucu

Konvansiyonel tedavi ile SKB > 3 mmHg

Hansson et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study . Lancet 1999; 354:1751

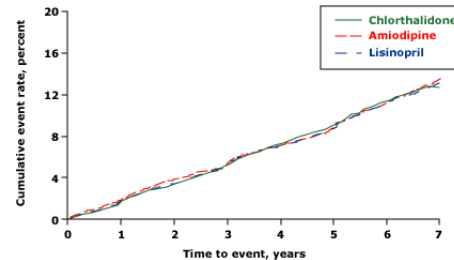
Hansson et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. Lancet 2000; 356:359.

Mortalite ve Morbidite

ALLHAT

- Başlangıç tedavi edilmemiş kan basıncı düzeyleri: 156/89
- Hipertansiyonlu ve koroner arter hastalığı için ek diğer bir risk faktörü olan hastalar
- ~5 yıl izlem
- Klortalidon
- Amlodipin
- Lizinopril
- **Doksazosin** (kalp yetmezliği risk artışı)

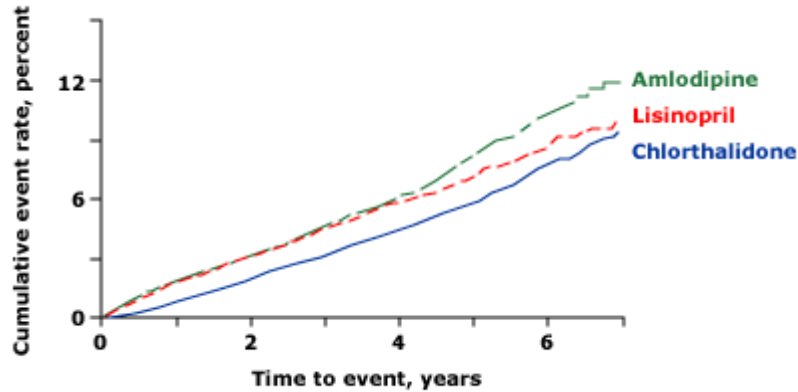
Birleşik son nokta (ölümcül koroner arter hastalığı ve ölümcül olmayan MI) ve tüm nedenlerden mortalite 3 grupta benzer



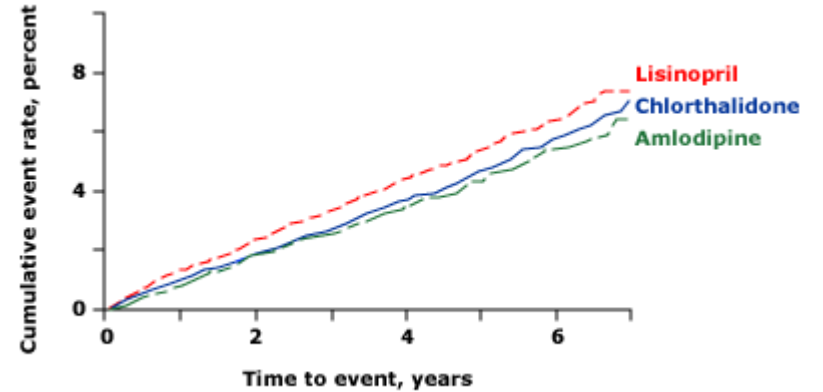
Mortalite ve Morbidite

ALLHAT

Klortalidon ile karşılaştırıldığında amlodipin ve lizinopril gruplarında kalp yetmezliği oranlarında ve lizinopril grubunda inme de artma



Kalp yetmezliği



İnme

Mortalite ve Morbidite

The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT)

- Koroner kalp hastalığı için en az 3 risk faktörü olan hastalar
- Tedavi edilmemiş KB $\geq 160 / \geq 100$ tedavi altındaysa $\geq 140 / 90$
- Ortalama bazal KB $\rightarrow 164/95$ mmHg
- Hedef KB \rightarrow Non-diyabetik $\leq 140/90$, Diyabetik $\leq 130/80$
- Randomized kontrollü prospektif çalışma

- Amlodipin 5 mg (gerekirse perindopril eklenmiş)
- Atenolol 50 mg (gerekirse tiyazid eklenmiş)

Amlodipin grubunda tüm nedenlerden mortalite, ölümcül ve ölümcül olmayan koroner olay ve inme, diyabet gelişim oranları oranları daha az

Mortalite ve Morbidite

Avrupa sistolik hipertansiyon çalışması

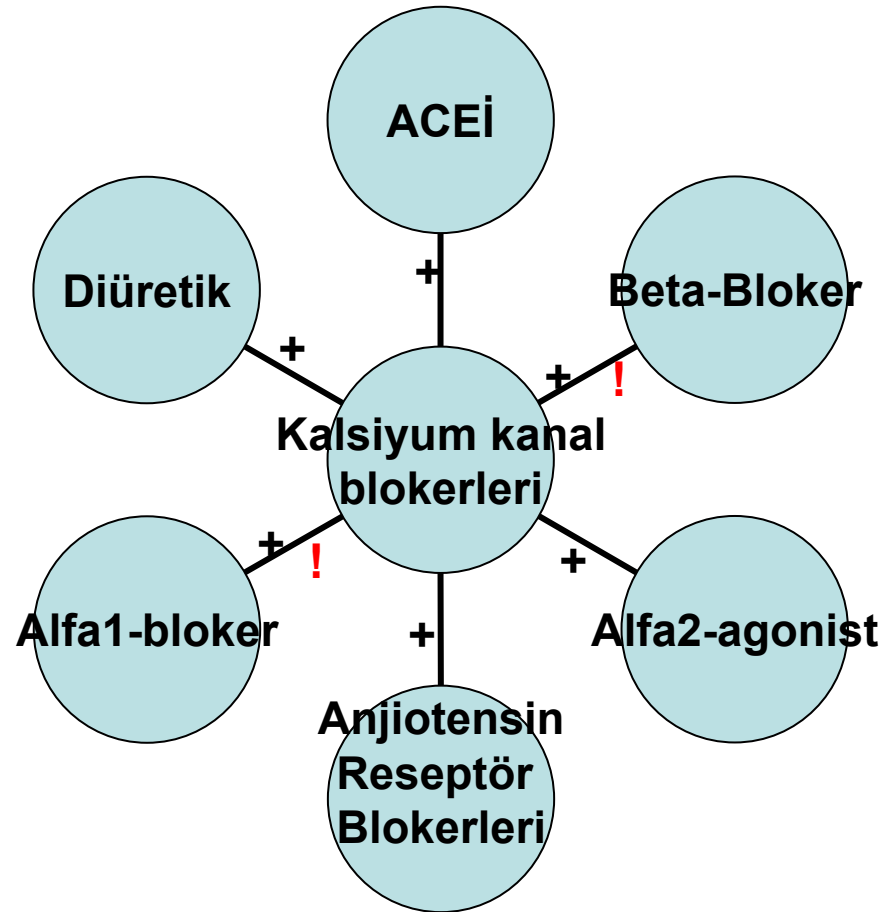
- ≥ 60 yaş hastalar
- Randomize, ift-kör plasebo kontrollü bir alıřma
- Plasebo
- Nitrendipin, enalapril ve hidroklorotiyazid

Ölümcül ve ölümcül olmayan inme ve miyokard infaktüsünde plaseboya oranla azalma olduğu için çalışma 2.5 yılda erken sonlandırıldı

Aktif tedavi grubunda demans oranlarında azalma

Kaynak	Renal hastalık / Kan basıncı değişimi	Hasta sayısı / Süre	İlaçlar	Proteinüriye etkisi	GFR'ye etkisi	Not
Zucchelli et al. Kidney Int 1992	Non-diyabetik (Hipertansiyon ve kronik renal hastalıklı) 165/100→20 mmHg ↓	112 / 3 yıl	Nifedipin GITS /Kaptopril	Benzer	Benzer	HT agresif olarak tedavi edildiğinde ACEİ ve KKB renal koruyucu etkili
Velussi et al. Diabetes 1996	Erken evre NIDDM 170-185/90-95→130-135/75	44/ 3 yıl	Amlodipin/ Silazapril	MA (+) lerde benzer ılımlı ↓	Benzer yıllık azalma hızı (-2ml/dk)	Kan basıncı tam olarak normale getirildiğinde, dihidropridinlerin ACEİ ile GFR ve proteinüriyi ↓kıyaslanabilir
Bakris et al. Kidney Int 1996	Hipertansif NIDDM, Nefropati 155/97→132-138/82-86	52 /63 ay	Diltiazem veya verapamil/vs. lisinopril, vs atenolol	↓, Benzer	Benzer yıllık azalma hızı (-1.44 ml/dk)	Diyabetiklerde, her iki KKB ve ACEİ renal fonksiyonu korur
Estacio et al. (ABCD) Diabetes Care 2000	Hipertansif, NIDDM 160/77	470 /5 yıl→67 ayda sonlandırılmış KKB grubunda non-fatal MI ↑	Nisoldipin vs enalapril	KKB→Değişiklik yok ACEİ→başlangıçta proteinüride ılımlı ↓	MA(+) hastalarda stabil, aşikar proteinürililerde yıllık azalma hızı (-5-6 ml/dk)	Renal outcome'da benzer sonuçlar
Agodoa et al. (AASK) JAMA 2001	Afrikan-Amerikan Hipertansif, nefroskleroz 151/96→R 134/82, A 132/81	653 / 3 yıl	Amlodipin vs. ramipril	Artış	Amlodipine randomize edilen proteinürik hastalarda GFR düşüşü artmış→bu kol erken sonlandırılmış GFR azalma hızı -3.2 ml/dk	proteinüri >300 ,40<GFR olanlarda daha hızlı progresyon Proteinürik ve bazal GFR'si orta ve ciddi bozuk olanlarda Ramipril amlodipine göre daha üstün

Kaynak	Renal hastalık / Kan basıncı değişimi	Hasta sayısı / Süre	İlaçlar	Proteinüriye etkisi	GFR'ye etkisi	Not
Lewis NEJM 2001	NIDDM nefropati 160/87→140- 144/77	1715/2. yıl	Amlodipin vs. plasebo, vs. irbesartan	%6↓(artış yok), plaseboya benzer, irbesartana göre daha kötü	plaseboya benzer, irbesartandan daha kötü	Diyabetik renal hastalığın progresyonunu yavaşlatmada irbesartan amlodipine üstün
Bakris et al Kidney Int 1998	NIDDM, nefropati 170/105→ <140/90	37 /1 yıl	Verapamil, trandolapril, V+T	Verapamil -%7 ACEİ -%33 T+V -%62	GFR değişmemiş	ACEİ ve KKB kombinasyonu additif etkili olabilir
Ruggenenti et al. JASN 1998	Non-diyabetik nefropati	117 /18 ay	Dihidropridin ±ramipril	%20 Artış	GFR daha hızlı bozulmuş	MAP<100 veya ACEİ alanlarda istenmeyen bir etki yok



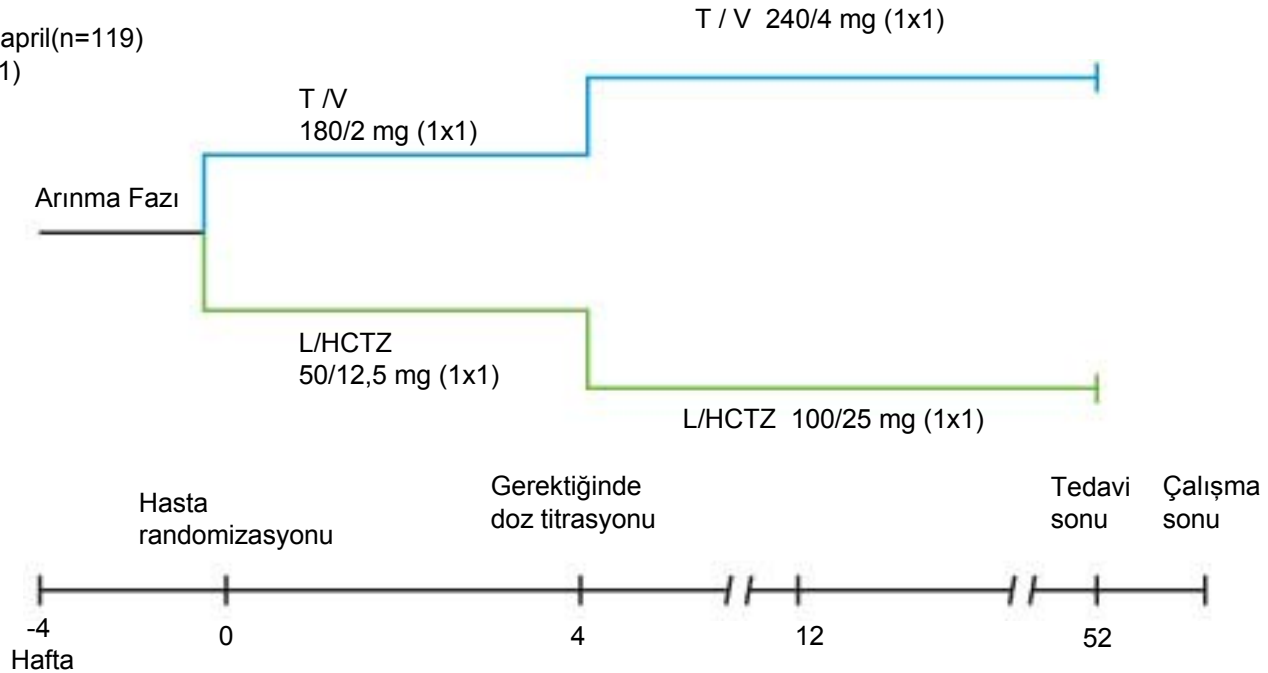
Kombinasyon

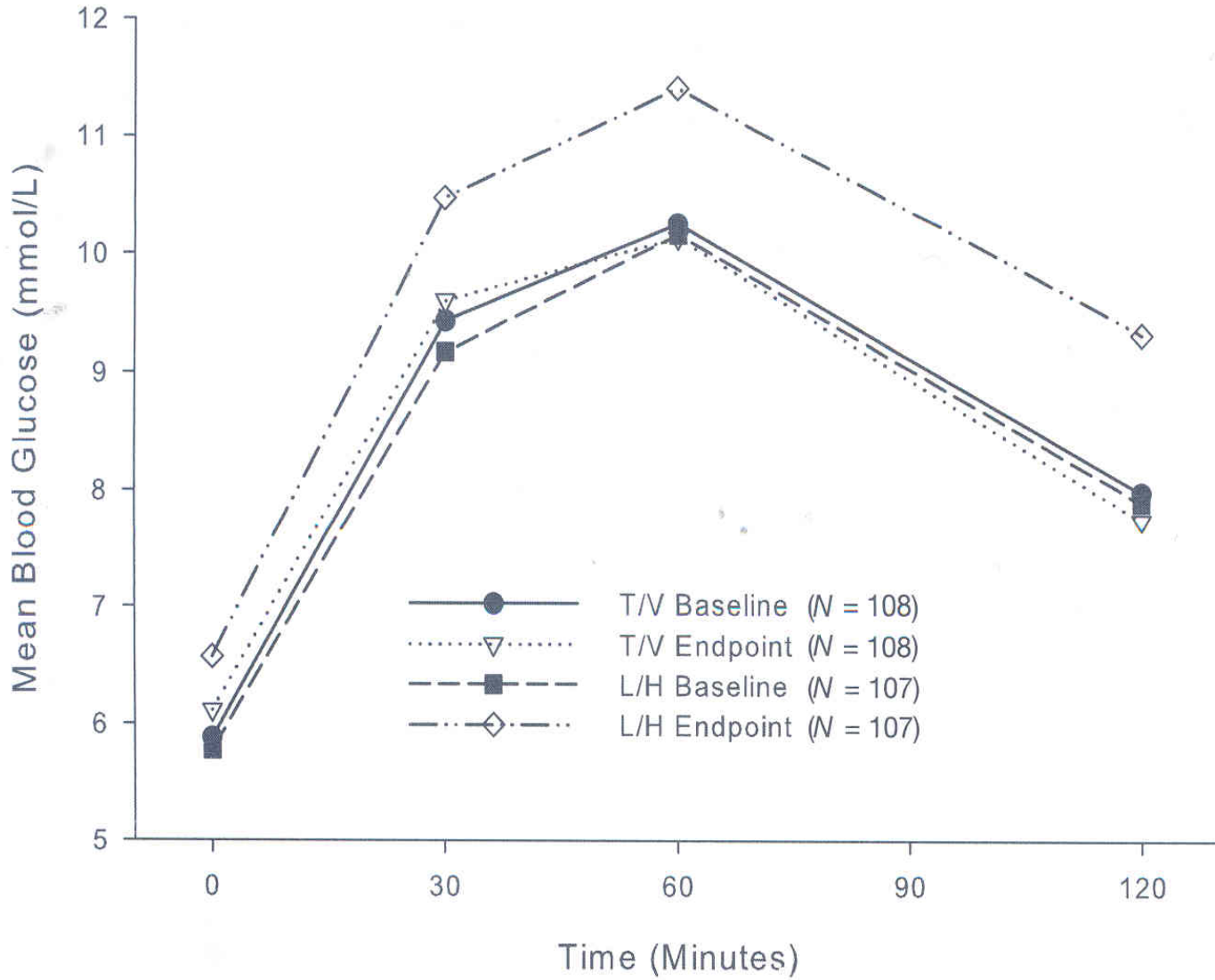
STAR (The Study of Trandolapril-Verapamil And Insulin Resistance)

Metabolik sendromlu hipertansif hastalarda kullanılan RAS inhibitörlerine KKB veya tiazid diüretik eklenmesinin metabolik parametreler üzerine etkilerini karşılaştıran bir çalışma

Primer sonlanım noktası olarak çalışma başlangıcından sonuna kadar OGTT ile 2. saat postprandial glukoz değişimleri

- Verapamil SR/Trandolapril(n=119)
- Losartan/HCTZ (n=121)





Bazal ve çalışma sonundaki OGTT sonuçları

KKB'lerinin hipertansiyon tedavisindeki yeri ?

İzole sistolik hipertansiyonlu yaşı hastalarda

Tek ilaç ile hedefe ulaşamayan ve agresif kan basıncı düşürücü tedavi gereken durumlarda kombinasyon tedavisinde

1.7 Algorithm: treatment of newly diagnosed hypertension

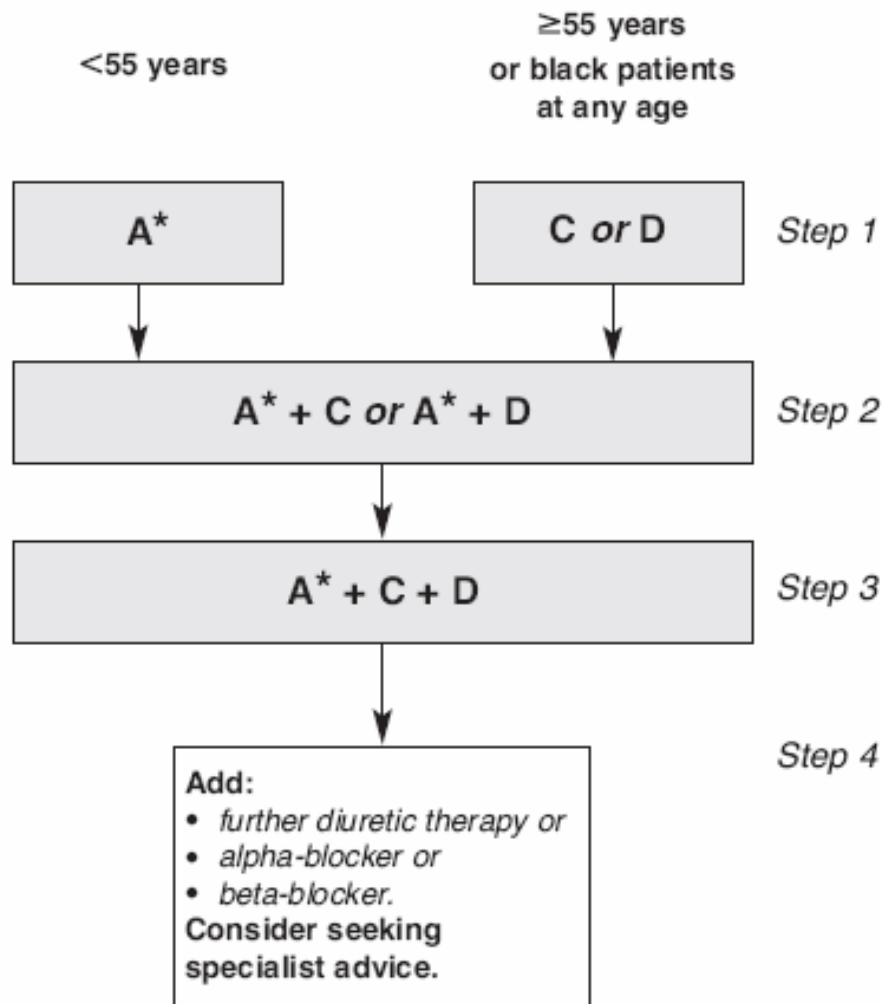


Figure 2 Algorithm. A = ACE inhibitor (* or ARB if ACEi-intolerant); C = calcium-channel blocker; D = thiazide-type diuretic. Beta-blockers are not a preferred initial therapy for hypertension but are an alternative to A in patients <55 years in whom A is not tolerated, or contraindicated (includes women of child-bearing potential). Black patients are only those of African or Caribbean descent. In the absence of evidence, all other patients should be treated according to the algorithm as non-black.

SONUÇ

- **Kalsiyum antagonistlerinin istenmeyen kardiyak olayları artırdığına dair veriler gözlemsel çalışmalara dayanır**
- **Prospektif randomize çalışmalara bu konu ispatlanmamıştır**

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

Diyabetes mellitus ve diyabetik nefropatili veya non-diyabetik nefropatili hastalarda, 1. seçenek ilaçlar değildir; Fakat çok iyi kombinasyon ilaçlarıdır.

Diyabetes mellitus ve diyabetik nefropatili veya non-diyabetik nefropatili hastalarda, ACEİ'leri ilk tercihtir

SONUÇ

- Hipertansiyon ve renal hastalıklı hastalarda kan basıncı tek ilaç ile kontrol altına alınamamaktadır
- Bu hastalarda kombinasyon tedavileri gereklidir
- ACEİ

ÖNERİLER

Önerilmediği Durumlar

- Kalp yetmezlikli hastalar
- Miyokard infarktüsü sonrası
- Kararsız anijinası olan hastalar

Tercih edilebileceği durumlar

- Diyabet gibi metabolik bozuklukları olan hastalarda ACEİ 'lerle kombine olarak
- Periferal vasküler hastalık
- Kararlı iskemik kalp hastalığı
- Yaşlı hipertansif hastalar
- Anjina ve diyastolik disfonksiyonlu hipertansif hastalar
- Hipertansif astmatiklerde